

WO0051640

Title:

**ITCHINESS-RELIEVING AGENTS AND ITCHINESS-RELIEVING EFFECT
POTENTIATORS**

Abstract:

Itchiness-relieving agents characterized by containing, as the active ingredient, compounds having a chymase inhibitory effect. As the compounds having a chymase inhibitory effect, use can be made of, for example, compounds represented by general formula (1): wherein each symbol is as defined in the description. These itchiness-relieving agents are applicable to allergic itchiness and non-allergic itchiness (for example, itchiness in which chymase participates, atopic dermatitis, eczema, urticaria, prurigo, insect bite, bedsore, xeroderma, etc.). They are particularly efficacious as preventives and remedies for atopic dermatitis. Combined use of these itchiness-relieving agents with steroids makes it possible to enhance the scratching regulatory effect of the steroids, thus enabling reduction of the administration dose of the steroids.



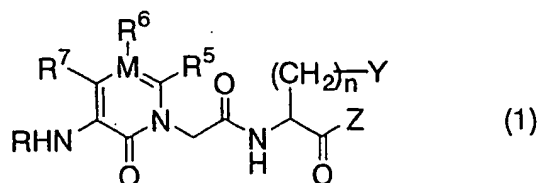
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 A61K 45/00, 31/513, A61P 17/04 // C07D 413/12, 239/42</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/51640</p> <p>(43) 国際公開日 2000年9月8日(08.09.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/01135</p> <p>(22) 国際出願日 2000年2月25日(25.02.00)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平11/52143 1999年3月1日(01.03.99) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 吉富製薬株式会社 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP] 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 籠田成靖(KOMORITA, Naruyasu)[JP/JP] 小林不二夫(KOBAYASHI, Fujio)[JP/JP] 〒573-1153 大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 吉富製薬株式会社 創薬研究所内 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 (湯木ビル) Osaka, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: ITCHINESS-RELIEVING AGENTS AND ITCHINESS-RELIEVING EFFECT POTENTIATORS</p> <p>(54) 発明の名称 かゆみ抑制剤およびかゆみ抑制効果増強剤</p> <div style="text-align: center;"> <p>(1)</p> </div> <p>(57) Abstract Itchiness-relieving agents characterized by containing, as the active ingredient, compounds having a chymase inhibitory effect. As the compounds having a chymase inhibitory effect, use can be made of, for example, compounds represented by general formula (1): wherein each symbol is as defined in the description. These itchiness-relieving agents are applicable to allergic itchiness and non-allergic itchiness (for example, itchiness in which chymase participates, atopic dermatitis, eczema, urticaria, prurigo, insect bite, bedsore, xeroderma, etc.). They are particularly efficacious as preventives and remedies for atopic dermatitis. Combined use of these itchiness-relieving agents with steroids makes it possible to enhance the scratching regulatory effect of the steroids, thus enabling reduction of the administration dose of the steroids.</p>		

(57)要約

本発明は、キマーゼ阻害作用を有する化合物を有効成分として含有することを特徴とするかゆみ抑制剤に関する。キマーゼ阻害作用を有する化合物としては、例えば式(1)



(式中の各記号の定義は、明細書の記載と同様である)で表される化合物が挙げられる。本発明のかゆみ抑制剤は、アレルギー性のかゆみや非アレルギー性のかゆみ(たとえば、キマーゼが関与しうるかゆみ、アトピー性皮膚炎、湿疹、じんましん、痒疹、虫刺され、床擦れ、乾皮症など)などに適用することができ、特にアトピー性皮膚炎の治療・予防剤として有効である。また、本発明のかゆみ抑制剤をステロイド剤と併用して用いることにより、ステロイド剤の引っかき行動抑制効果が増強されるため、本発明のかゆみ抑制剤と併用することにより、ステロイド剤の投与量を低減することができる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BS	バハマ	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KR	朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		

<http://www.suahree.com>

明細書

かゆみ抑制剤およびかゆみ抑制効果増強剤

技術分野

本発明は、キマーゼ阻害作用を有する化合物を有効成分として含有するかゆみ抑制剤に関する。また、本発明は、キマーゼ阻害作用を有する化合物を有効成分として含有し、ステロイド剤の有するかゆみ抑制効果を増強させることを特徴とする、かゆみ抑制効果増強剤に関する。

背景技術

「かゆみ」とは、皮膚や粘膜の痛点が弱い刺激を受けることによって生じる感覚、即ち掻痒感のことである。かゆみはそれが生じる部位が体表面および口腔内に限られている点で痛みとは異なった特徴を有している。更に、かゆみはそれが軽度であっても、それによって生じる不快感に耐えることは極めて苦痛である点で痛みとは顕著に異なる。重度のかゆみに見舞われた場合は日常生活に支障をきたすことさえあり、極めて深刻な場合は入院を伴う治療が必要である。

近年、生活環境の変化に伴ってアトピー性皮膚炎の発症数が激増している。アトピー性皮膚炎は、かゆみが持続的に発生する特徴を有する特異な皮膚症状を発現する疾患であり、その診断基準は、(1) 掻痒、(2) 皮疹、(3) 慢性・反復性の3点を満たすものとされている。

アトピー性皮膚炎の発症には、環境要因が大きく影響するが、環境要因は非アレルギー的要因とアレルギー的要因に大きく分けられる。非アレルギー的要因としては、物理的要因があり、たとえば、皮膚の乾燥、発汗、皮膚への加圧・加重、皮膚の掻破などが挙げられる。一方、アレルギー的要因としては、例えば、環境因子、食物アレルギー、ダニ、ハウスダスト、ペットの毛等、金属、その他の環境中に存在するアレルギーとの接触や、吸引、摂取などが挙げられる。

上記の非アレルギー的要因やアレルギー的要因が、更に、アレルギー素因やドライスキンス素因などの遺伝的素因、即ちアトピー素因と結びついた場合、アトピー性皮膚炎の発症という事態に至る。

非アレルギー的要因によりアトピー性皮膚炎が発症する場合は、まず非アレルギー的

要因との接触を契機としてかゆみが生じ、そのかゆみに応答して皮膚を掻くことによって皮膚組織が破壊される。これにより、人体を外界から保護するという皮膚が有する防御機構が損なわれ、皮膚バリアー障害が生じ、このため病原菌などに感染し易くなったり、皮膚が過敏になったりする。掻破された皮膚は更に刺激を被りやすくなり、その結果、アトピー性皮膚炎が発症するに至る。アレルギー的要因によりアトピー性皮膚炎が発症する場合は、アレルギー的要因との接触などによりIgEに依存したかゆみを伴うアレルギー性炎症が発生するが、これにはアレルゲンとの最初の接触によって起こる即時型アレルギーと再度の接触によって起こる遅延型アレルギーがあり、これらが入り交じった末に、炎症の遷延・難治化により、アトピー性皮膚炎が発症するに至る。

アトピー性皮膚炎が発症すると、持続的で激しいかゆみに襲われることから、さらに激しく患部を掻きむしることとなって非アレルギー的要因を更に増加させ、皮膚組織がさらに破壊され、皮膚バリアー障害の悪化を招くことになり、さらに皮膚を通したアレルゲンの侵入を容易にすることになって、アレルギー的要因を更に増加させ、これらにより複合的に症状が悪化してゆくこととなる。

従って、アトピー性皮膚炎の予防および治療においては、皮膚バリアー障害の是正、かゆみの抑制を含む皮膚の管理が重要な柱の一つと考えられており、更にこの場合、IgEに依存するかゆみと、非アレルギー的要因に起因するかゆみとの両方を同時に抑制することが重要となる。

かゆみの抑制に効果があるとして従来広く用いられているH₁受容体拮抗薬である抗ヒスタミン薬や抗アレルギー薬は、かゆみが持続するような中程度以上の症例には効きにくく、ステロイド外用剤の補助に過ぎないか、または無効であることが多いだけでなく、さらには中枢抑制、肝障害などの副作用を発生させる場合もある。

このため、新たな作用機序を持つかゆみ抑制剤の開発が強く望まれている。

本発明は、上記のような現状に鑑み、優れたかゆみ抑制剤を提供することを目的とするものである。

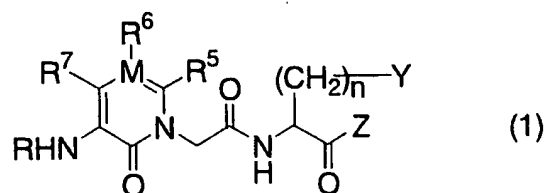
発明の開示

本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意研究した結果、驚くべきことに、キマーゼ阻害作用を有する化合物が上記目的に適した優れたかゆみ抑制作用を有することを見

出し、さらに、キマーゼ阻害作用を有する化合物を含有するかゆみ抑制剤とステロイド剤とを併用することにより、ステロイド剤が有するかゆみ抑制効果が増強されることも見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、

1. キマーゼ阻害作用を有する化合物を有効成分として含有することを特徴とするかゆみ抑制剤。
2. キマーゼ阻害作用を有する化合物が、下記一般式（1）；



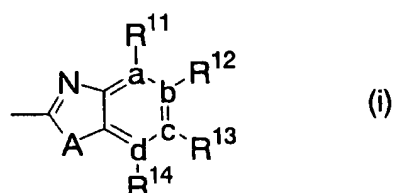
[式中、Rは水素原子、アルキル、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COR}^1$ 、 $-\text{COOR}^1$ 、 $-\text{CONHOR}^1$ 、 $-\text{CONHR}^1$ 、 $-\text{CONR}^1\text{R}^{1'}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{COSR}^1$ 、 $-\text{COCOR}^2$ 、 $-\text{COCOOR}^2$ 、 $-\text{CONHCOOR}^2$ 、 $-\text{COCONR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{CSXR}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{WR}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^{1'}$ または $-\text{SO}_2\text{E}$ （上記式中、 R^1 、 $\text{R}^{1'}$ は同一または異なっているもよく、それぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルまたはヘテロサイクルアルキルを示し、 R^2 、 R^3 、 R^4 は同一または異なっているもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキルまたはアリールアルキルを示し、あるいは $-\text{NR}^3\text{R}^4$ における R^3 と R^4 とは一緒になってヘテロサイクルを形成してもよく、Xは単結合、酸素原子、硫黄原子または $-\text{NH}-$ を示し、Wは単結合、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NHCOO}-$ または $-\text{NHCONH}-$ を示し、Eは水酸基またはアミノを示す。）を示し、

R⁵、R⁶、R⁷は同一または異なっているとしてもよく、それぞれ独立して、水素原子またはアルキルを示すか、あるいはR⁵、R⁶、R⁷のうちいずれか1つはアリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロアリールアルケニルを示し、残りの2つは水素原子を示し、

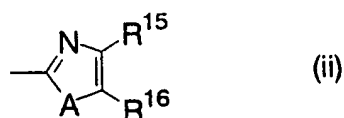
Mは炭素原子または窒素原子を示し（但し、Mが窒素原子である場合には R^6 は存在しない。） 、

Yはシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールを示し、

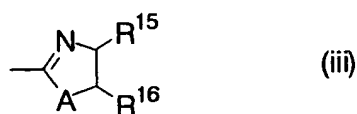
Zは $-CF_2R^8$ 、 $-CF_2CONR^9R^{10}$ 、 $-CF_2COOR^9$ 、 $-COOR^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ （上記式中、 R^8 は水素原子、ハロゲン、アルキル、パーフルオロアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロアリールアルケニルを示し、 R^9 、 R^{10} は、同一または異なってもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロサイクルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、またはヘテロアリールアルケニルを示し、あるいは $-NR^9R^{10}$ における R^9 と R^{10} とは一緒になってヘテロサイクルを形成してもよい。） 、下記式（i）



で表される基、下記式（ii）



で表される基、または下記式(iii)



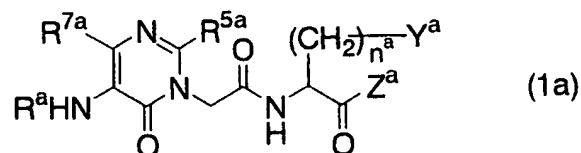
{式（i）～（iii）中、a、b、c、dは全て炭素原子を示すか、またはいずれかひとつが窒素原子で残りが炭素原子を示し、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} は同一または異なってもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、シ

アノ、ニトロ、 $-NR^{17}R^{17'}$ 、 $-NHSO_2R^{17}$ 、 $-OR^{17}$ 、 $-COOR^{17}$ 、 $-CONHSO_2R^{17}$ または $-CONR^{17}R^{17'}$ を示し（但し、a、b、c、dのいずれかひとつが窒素原子を示す場合は、当該窒素原子を表すa、b、c、dに結合する R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} は存在しない。） R^{15} 、 R^{16} は、同一または異なっていてもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、 $-NR^{17}R^{17'}$ 、 $-NHSO_2R^{17}$ 、 $-OR^{17}$ 、 $-COOR^{17}$ 、 $-CONHSO_2R^{17}$ または $-CONR^{17}R^{17'}$ を示し、ここで上記式中、 R^{17} 、 $R^{17'}$ は、同一または異なっていてもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはトリフルオロメチルを示し、あるいは $-NR^{17}R^{17'}$ における R^{17} と $R^{17'}$ とは一緒になってヘテロサイクルを形成してもよく、Aは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{18}-$ （式中、 R^{18} は水素原子、アルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルを示す。）を示す。）で表される基を示し、
nは0または1を示す。

なお、上記基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロサイクルおよびヘテロサイクルアルキルは、それぞれ1個以上の置換基を有していてもよい。]

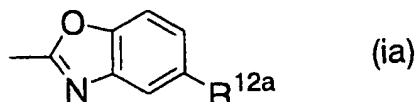
で表される化合物またはその薬理学上許容されうる塩である、上記1.のかゆみ抑制剤。

3. キマーゼ阻害作用を有する化合物が、下記一般式(1a)；

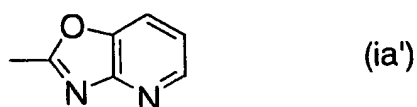


[式中、 R^a は水素原子またはベンジルオキシカルボニルを示し、 R^{5a} はフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、3-ニトロフェニル、3-アミノフ

エニル、3-ピリジルまたは4-ピリジルを示し、 R^{7a} は水素原子を示し、 Y^a は置換基を有していてもよいフェニルを示し、 Z^a は式 (ia)



で表される基 (式中、 R^{12a} は水素原子、ニトロ、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}Et$ 、 $-\text{CONMe}_2$ 、 $-\text{CONEt}_2$ 、 $-\text{COOMe}$ または $-\text{COOEt}$ を示す。)、式 (ia')

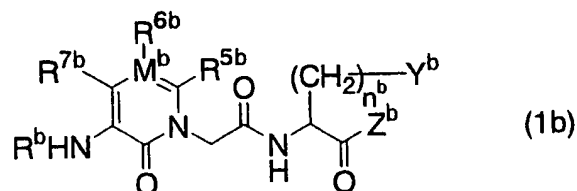


で表される基、または式 (iiia)



で表される基を示し、 n^a は1を示す。]で表される化合物またはその薬理学上許容されうる塩である、上記1. または2. のかゆみ抑制剤。

4. キマーゼ阻害作用を有する化合物が、下記一般式 (1b) ;



[式中、 R^b は水素原子またはベンジルオキシカルボニルを示し、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} のうちいずれか1つは置換基を有していてもよいアリールを示し、残り2つは水素原子を示し、 M^b は炭素原子または窒素原子を示し (但し、 M^b が窒素原子である場合には R^{6b} は存在しない。)、 Y^b は置換基を有していてもよいアリールを示し、 Z^b は $-\text{CF}_2$ 、 R^{8b} または $-\text{CF}_2\text{CONR}^{9b}\text{R}^{10b}$ (式中、 R^{8b} 、 R^{9b} および R^{10b} は、前記 R^8 、 R^9 および R^{10} と同義である。)を示し、 n^b は1を示す。]で表される化合物またはその薬理学上許容されうる塩である、上記1. または2. のかゆみ抑制剤。

5. かゆみ抑制剤が、アトピー性皮膚炎予防剤、またはアトピー性皮膚炎治療剤である

上記 1. ～ 4. のかゆみ抑制剤。

6. さらに、ステロイド剤を含有することを特徴とする、上記 1. ～ 5. のかゆみ抑制剤。

7. ステロイド剤が、副腎皮質ホルモンまたは副腎皮質ホルモンと同様作用を有する合成ステロイドである、上記 6. のかゆみ抑制剤。

8. ステロイド剤がプレドニゾロン、デキサメタゾンまたはベタメタゾンである、上記 6. または 7. のかゆみ抑制剤。

9. キマーゼ阻害作用を有する化合物を有効成分として含有し、ステロイド剤の有するかゆみ抑制効果を増強させることを特徴とするかゆみ抑制効果増強剤。

10. キマーゼ阻害作用を有する化合物が、上記一般式 (1) で表される化合物またはその薬理学上許容されうる塩である、上記 9. のかゆみ抑制効果増強剤。

11. キマーゼ阻害作用を有する化合物が、上記一般式 (1 a) で表される化合物またはその薬理学上許容されうる塩である、上記 9. または 10. のかゆみ抑制効果増強剤。

12. キマーゼ阻害作用を有する化合物が、上記一般式 (1 b) で表される化合物またはその薬理学上許容されうる塩である、上記 9. または 10. のかゆみ抑制効果増強剤。

13. アトピー性皮膚炎予防剤、またはアトピー性皮膚炎治療剤である上記 9. ～ 12. のかゆみ抑制効果増強剤。

14. ステロイド剤が、副腎皮質ホルモンまたは副腎皮質ホルモンと同様作用を有する合成ステロイドである、上記 9. ～ 13. のかゆみ抑制効果増強剤。

15. ステロイド剤がプレドニゾロン、デキサメタゾンまたはベタメタゾンである、上記 9. ～ 14. のかゆみ抑制効果増強剤。

図面の簡単な説明

図 1 は、表 3 における各群のマウスの引っかかり行動数を示す。* ; $p < 0.05$ (t 検定)、** ; $p < 0.01$ (t 検定)、# ; $p < 0.05$ (IgE(+)コントロールに対する Dunnett 法)、## ; $p < 0.01$ (IgE(+)コントロールに対する Dunnett 法)。

図 2 は、表 3 における併用投与群 (h-1～k-1) および PSL 単独投与群 (d-1～g-1) の引っかかり行動抑制率を示す。* ; $p < 0.05$ (t 検定)、** ; $p < 0.01$ (t 検定)。

図3は、表4における各群のマウスの引っかかり行動数を示す。* ; $p < 0.05$ (t検定)、** ; $p < 0.01$ (t検定)、# ; $p < 0.05$ (IgE(+)コントロールに対するDunnett法)、## ; $p < 0.01$ (IgE(+)コントロールに対するDunnett法)。

図4は、表4における併用投与群 (h-3~k-3) およびPSL単独投与群 (d-3~g-3) の引っかかり行動抑制率を示す。* ; $p < 0.05$ (t検定)。

図5は、表5における各群の正常マウスの自発運動量を示す。** ; $p < 0.01$ (コントロール群に対するTukey検定)。

以下に、本発明について詳述する。

キマーゼは、肥満細胞分泌顆粒中に見出された生体内酵素の1つであり、キモトリプシン様セリンプロテアーゼのサブファミリーの1つである。キマーゼは、細胞外に放出されると速やかに周囲の細胞外マトリクスに結合し、タイプIVコラーゲンやフィブロネクチンの細胞外基質を切断し、ヒスタミンなどとともに血管透過性を亢進し、ヒスタミン作用を増強し、血清アルブミンからヒスタミン遊離ペプチドを生成し、また、IgGを限定分解し、白血球遊走因子を形成し、炎症性サイトカインの1つであるインターロイキン- $1-\beta$ の前駆体を活性化するなどの生体内作用を有する。

キマーゼは、またアンジオテンシンIからアンジオテンシンIIへの変換において、アンジオテンシン変換酵素によらない生成過程に関与することが明らかにされているほか、サブスタンスP、バソアクティブ・インテスティナル・ポリペプチド (VIP) アポ蛋白Bなどの多くの生理活性物質を基質としていることも判明し、さらに、コラゲナーゼなどの他の生体内プロテアーゼの活性化にも関与していることが明らかにされている。

本明細書において、「キマーゼ阻害作用」とは、上記した種々のキマーゼ作用のほか、キマーゼが関与するすべての生体内反応を阻害し抑制する作用を意味する。また、本明細書において「キマーゼ阻害作用を有する化合物」とは、上記した種々のキマーゼの作用のうち少なくとも1つを阻害または抑制する作用を有する化合物であればよく、更に、これらの既知のキマーゼの作用以外のキマーゼが関与する全ての生体内反応のうち少なくとも1つを阻害または抑制する作用を有する化合物をも含むものである。

本明細書においては、上記「キマーゼ阻害作用」は、種々の作用の総称であるとともに

に、それらの作用の1つのみを意味しても用いられ、また、それらの作用の2つ以上の複合作用をも意味して用いられる。

また、本明細書においては、上記「キマーゼ阻害作用を有する化合物」とは、当該キマーゼ阻害作用を、通常の投与量において発現する化合物を意味し、また上記「通常の投与量」とは、例えば、0.01～1000 mg/kg ヒト/日であるというように、通常の医薬品として経口的または非経口的に投与される化合物の量と同程度の量を意味する。

本明細書において、「かゆみ」とは特に限定されず、アレルギー性のかゆみや、非アレルギー性のかゆみも含まれる。例えば、キマーゼが関与しうるかゆみ、アトピー性皮膚炎、湿疹、じんましん、痒疹、虫刺され、床擦れ、乾皮症などによって生じるかゆみが含まれる。

本明細書において、「かゆみ抑制剤」とは特に限定されず、アトピー性皮膚炎によるかゆみを抑制するものであっても、その他の原因によって生じるかゆみを抑制するものであってもよい。

上記「アトピー性皮膚炎によるかゆみ」とは、アトピー性皮膚炎によるものであれば特に限定されず、アレルギー的要因によるIgEに依存したかゆみも、非アレルギー的要因によるかゆみも含まれる。ここで、非アレルギー的要因によるかゆみにはマスト細胞が脱顆粒した際に放出されるキマーゼが関与しうるかゆみも含まれる。

上記「非アレルギー的要因」としては、例えば、皮膚の乾燥、発汗、皮膚の加圧・加重、皮膚の掻破、気温・体温の変化などを挙げることができる。

上記「アレルギー的要因」としては、例えば、環境因子、食物アレルギー、ダニ、ハウスダスト、ペットの毛等、金属、その他の環境中に存在するアレルギーとの接触や、吸引、摂取などを挙げることができる。

上記アトピー性皮膚炎によるかゆみのうち、アレルギー的要因として挙げたIgEに依存するかゆみの抑制効果については、IgE産生抑制効果とは、全く異なった現象であり、両者は独立した現象である。これは、例えば、キマーゼ阻害剤のかゆみ抑制効果がIgEを受動感作した実験系にて認められたことにより明らかである。

本発明に使用されるキマーゼ阻害作用を有する化合物は、上述のごとく、キマーゼ阻

害作用を有することのみが特徴であり、特に限定されるものではない。

上記キマーゼ阻害作用を有する化合物としては、例えば、上記一般式(1)で表される化合物などを挙げることができる。このようなピリドンまたはピリミドン骨格を有する化合物がかゆみの抑制に効果を有するという報告は本発明以前にはなく、本発明に係るピリドンまたはピリミドン骨格を有する化合物がかゆみ抑制作用を有するという知見は予測不可能であった。

上記一般式(1)で表される化合物の好ましい態様としては、上記一般式(1a)で表される化合物および上記一般式(1b)で表される化合物が挙げられ、特に
 2-[5-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[[5-(メトキシカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル]カルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミド、
 2-[5-アミノ-2-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1(S)-[(2-ベンズオキサゾリル)カルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミド、および
 2-[5-アミノ-2-(3-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1(S)-ベンジル-3-(N-ベンジルカルバモイル)-3,3-ジフルオロ-2-オキソプロピル]アセタミドが好ましい。

以下に、本明細書中で使用されている記号について説明する。

R 、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 $R^2 \sim R^{17}$ 、 $R^{17'}$ 、 R^{18} および $R^{9b} \sim R^{10b}$ におけるアルキルとしては、特に限定はなく、好ましくは炭素数1～6の直鎖状または分枝鎖状のアルキルが挙げられ、具体的には、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*n*-ヘキシル等が挙げられる。

R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{17} 、 $R^{17'}$ 、 R^{18} 、 Y 、 R^{9b} および R^{10b} におけるシクロアルキルとしては、特に限定はなく、好ましくは炭素数3～7のシクロアルキルが挙げられ、具体的には、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{17} 、 $R^{17'}$ 、 R^{18} 、 R^{9b} および R^{10b} におけるシクロアルキルアルキルとしては、特に限定はなく、好ましくはシクロアルキル部が上記と同様

のもの等であり、アルキル部が炭素数1～3の直鎖状または分枝鎖状のアルキルであるものが挙げられる。具体的には、例えばシクロプロピルメチル、2-シクロブチルエチル、3-シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルメチル、2-シクロペンチルプロピル等が挙げられる。

R^1 、 $R^{1'}$ 、 $R^5 \sim R^{17}$ 、 $R^{17'}$ 、 Y 、 $R^{5b} \sim R^{10b}$ および Y^b におけるアリーールとしては、特に限定はなく、例えばフェニル、ナフチル、またはオルト融合した二環式の基であって、8～10個の環原子を有し、少なくとも一つの環が芳香環であるもの（例えば、インデニル等）等が挙げられる。

R^1 、 $R^{1'}$ 、 $R^2 \sim R^{17}$ 、 $R^{17'}$ および $R^{8b} \sim R^{10b}$ におけるアリーールアルキルとしては、特に限定はなく、好ましくは、アリーール部が上記と同様なもの等であり、アルキル部が炭素数1～3の直鎖状または分枝鎖状のアルキルであるものが挙げられ、具体的には、例えばベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチル、3-(1-ナフチル)プロピル、3-(2-ナフチル)プロピル、2-(1-ナフチル)プロピル、2-(2-ナフチル)プロピル等が挙げられる。

$R^5 \sim R^7$ におけるアリーールアルケニルとしては、特に限定はなく、好ましくは、アリーール部が上記と同様なものなどであり、アルケニル部が炭素数2～6の直鎖状または分枝鎖状のアルケニルであるものが挙げられ、具体的には、例えば2-フェニルエテニル、3-フェニル-2-プロベニル、4-フェニル-3-ブテニル、5-フェニル-4-ペンテニル、6-フェニル-5-ヘキセニル、3-(1-ナフチル)-2-プロベニル、4-(2-ナフチル)-3-ブテニル等が挙げられる。

$R^8 \sim R^{10}$ および $R^{8b} \sim R^{10b}$ におけるアリーールアルケニルとしては、特に限定はなく、好ましくは、アリーール部が上記と同様なもの等であり、アルケニル部が炭素数3～6の直鎖状または分枝鎖状のアルケニルであるものが挙げられ、具体的には、例えば3-フェニル-2-プロベニル、4-フェニル-3-ブテニル、5-フェニル-4-ペンテニル、6-フェニル-5-ヘキセニル、3-(1-ナフチル)-2-プロベニル、4-(2-ナフチル)-3-ブテニル等が挙げられる。

R^1 、 $R^{1'}$ 、 $R^5 \sim R^{17}$ 、 $R^{17'}$ 、 Y および $R^{8b} \sim R^{10b}$ におけるヘテロアリーールと

しては、特に限定はなく、好ましくは炭素原子および1～4個のヘテロ原子（酸素原子、硫黄原子または窒素原子）を有する5～6員環基；これから誘導される8～10個の環原子を有するオルト融合した二環式ヘテロアリール；ベンズ誘導体；ベンズ誘導体に、プロベニレン基、トリメチレン基もしくはテトラメチレン基を融合して導かれるもの；ベンズ誘導体のN-オキシド等が挙げられる。具体的には、例えばピロリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、1, 3, 5-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピリジル、ピラニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾ[b]チエニル、イソベンゾ[b]チエニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ベンゾキサジニル等が挙げられる。

R^1 、 $R^{1'}$ 、 $R^5 \sim R^{17}$ 、 $R^{17'}$ および $R^{8b} \sim R^{10b}$ におけるヘテロアリールアルキルとしては、特に限定はなく、好ましくは、ヘテロアリール部が上記と同様のものなどであり、アルキル部が炭素数1～3の直鎖状または分枝鎖状のアルキルであるものが挙げられ、具体的には、例えば2-ピロリルメチル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-チエニルメチル、2-(2-ピリジル)エチル、2-(3-ピリジル)エチル、2-(4-ピリジル)エチル、3-(2-ピロリル)プロピル等が挙げられる。

$R^5 \sim R^7$ におけるヘテロアリールアルケニルとしては、特に限定はなく、好ましくは、ヘテロアリール部が上記と同様のもの等であり、アルケニル部が炭素数2～6の直鎖状または分枝鎖状のアルケニルであるものが挙げられ、具体的には、例えば2-(2-ピリジル)エテニル、3-(2-ピリジル)-2-プロベニル、4-(3-ピリジル)-3-ブテニル、5-(2-ピロリル)-4-ペンテニル、6-(2-チエニル)-5-ヘキセニル等が挙げられる。

$R^8 \sim R^{10}$ および $R^{8b} \sim R^{10b}$ におけるヘテロアリールアルケニルとしては、特に限

定はなく、好ましくは、ヘテロアリアル部が上記と同様のもの等であり、アルケニル部が炭素数3～6の直鎖状または分枝鎖状のアルケニルであるものが挙げられ、具体的には、例えば3-(2-ビリジル)-2-プロベニル、4-(2-ビリジル)-3-ブテニル、5-(2-ピロリル)-4-ペンテニル、6-(2-チエニル)-5-ヘキセニル等が挙げられる。

R^1 および $R^{1'}$ におけるヘテロサイクルとしては、特に限定はなく、炭素原子および1～4個のヘテロ原子(酸素原子、硫黄原子または窒素原子)を有する4～6員環基であり、例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、オキシチオモルホリニル、ジオキシチオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサシクロヘキシル等が挙げられる。

$-NR^3R^4$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{17}R^{17'}$ および $-NR^{9b}R^{10b}$ におけるヘテロサイクルとは、炭素原子および少なくとも1個の窒素原子を有し、さらに窒素原子以外の他のヘテロ原子(酸素原子または硫黄原子)を有していてもよい4～6員環基であり、具体的には、特に限定はなく、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、オキシチオモルホリノ、ジオキシチオモルホリノ等が挙げられる。

R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{9b} および R^{10b} におけるヘテロサイクルアルキルとしては、特に限定はなく、好ましくはヘテロサイクル部が上記(R^1 および $R^{1'}$)と同様のもの等であり、アルキル部が炭素数1～3の直鎖状または分枝鎖状のアルキルであるものが挙げられ、具体的には、例えばアゼチジニルエチル、ピロリジニルプロピル、ピペリジニルメチル、ピペリジノエチル、ピペラジニルエチル、モルホリニルプロピル、モルホリノメチル、チオモルホリニルエチル、オキシチオモルホリニルエチル、ジオキシチオモルホリニルエチル、テトラヒドロピラニルプロピル、ジオキサシクロヘキシルメチル等が挙げられる。

R^8 、 $R^{11} \sim R^{16}$ および R^{8b} におけるハロゲンとしては、特に限定はなく、例えばフッ素、塩素、臭素またはヨウ素が挙げられる。

R^8 および R^{8b} におけるパーフルオロアルキルとしては、特に限定はなく、好ましくは炭素数1～6の直鎖状または分岐鎖状のパーフルオロアルキルが挙げられる。具体的

には、例えばトリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル等が挙げられる。

R^aおよびR^bにおけるアミノアルキルとしては、特に限定はなく、好ましくはアルキル部が炭素数1～6の直鎖状または分岐鎖状のアルキルであるものが挙げられる。具体的には、例えばアミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル、アミノペンチル、アミノヘキシルなどが挙げられる。

R^aおよびR^bにおけるアルキルアミノアルキルとしては、特に限定はなく、好ましくは各アルキル部が炭素数1～6の直鎖状または分岐鎖状のアルキルであるものが挙げられる。具体的には、例えばメチルアミノメチル、メチルアミノエチル、エチルアミノプロピル、エチルアミノブチル、メチルアミノペンチル、メチルアミノヘキシル、プロピルアミノメチル、ブチルアミノメチル、ペンチルアミノメチル、ヘキシルアミノメチルなどが挙げられる。

R^aおよびR^bにおけるジアルキルアミノアルキルとしては、特に限定はなく、好ましくは各アルキル部が炭素数1～6の直鎖状または分岐鎖状のアルキルであるものが挙げられる。具体的には、例えばジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、ジエチルアミノプロピル、ジエチルアミノブチル、ジメチルアミノペンチル、ジメチルアミノヘキシル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノメチル、ジベンチルアミノメチル、ジヘキシルアミノメチルなどが挙げられる。

R^aおよびR^bにおけるアルコキシアルキルとしては、特に限定はなく、好ましくは、アルコキシ部が炭素数1～6の直鎖状または分岐鎖状のアルコキシであり、アルキル部が炭素数1～6の直鎖状または分岐鎖状のアルキルであるものが挙げられる。具体的には、例えばメトキシメチル、メトキシエチル、エトキシプロピル、エトキシブチル、メトキシペンチル、メトキシヘキシル、プロボキシメチル、イソプロボキシメチル、ブトキシメチル、tert-ブトキシメチル、ペンチルオキシメチル、ヘキシルオキシメチルなどが挙げられる。

R^aおよびR^bにおけるヒドロキシアルキルとしては、特に限定はなく、好ましくはアルキル部が炭素数1～6の直鎖状または分岐鎖状のアルキルであるものが挙げられ

る。具体的には、例えばヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル、ヒドロキシヘキシルなどが挙げられる。

R^9 、 R^{10} 、 R^{9b} および R^{10b} におけるアルケニルとしては、特に限定はなく、好ましくは炭素数3～6の直鎖状または分岐鎖状のアルケニルが挙げられる。具体的には、例えば2-プロベニル、3-ブテニル、4-ペンテニル、5-ヘキセニルなどが挙げられる。

Y^a における置換基を有していてもよいフェニルの置換基としては、例えば、下記「置換基」が挙げられる。

なお、上記置換基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロサイクル、およびヘテロサイクルアルキルは、以下に示す1個以上の置換基（以下、上記置換基と区別するため、「上記置換基の置換基」を「置換基」と記載する）によってそれぞれ置換されていてもよい。

これら置換基の「置換基」としては、例えば、ハロゲン、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ホルミル、アシルオキシ、オキソ、フェニル、アリールアルキル、 $-\text{COOR}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOR}^a$ 、 $-\text{OCH}_2\text{COOR}^a$ 、 $-\text{CONR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CONR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{SO}_2\text{T}^1$ 、 $-\text{CONR}^d\text{SO}_2\text{T}^1$ 、 $-\text{NR}^e\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^g\text{CHO}$ 、 $-\text{NR}^g\text{COT}^2$ 、 $-\text{NR}^g\text{COOT}^2$ 、 $-\text{NR}^h\text{CQNR}^i\text{R}^j$ 、 $-\text{NR}^k\text{SO}_2\text{T}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^l\text{R}^m$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^n\text{COT}^4$ 等が挙げられる。

「置換基」におけるハロゲン、アルキルおよびアリールアルキルは、特に限定はなく、例えば上記一般式(1)の説明において例示したものと同様のものが挙げられる。

「置換基」におけるアルコキシとしては、特に限定はなく、好ましくは炭素数1～6の直鎖状または分岐鎖状のアルコキシが挙げられ、具体的には、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

「置換基」におけるアルキルチオとしては、特に限定はなく、好ましくはアルキル部が炭素数1～6の直鎖状または分岐鎖状のアルキルであるものが挙げられ、具体的には、

例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。

「置換基」におけるアシルオキシとしては、特に限定はなく、好ましくは炭素数1～6の直鎖状または分枝鎖状のアルカノイルオキシが挙げられ、具体的には、例えばホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、バレリルオキシ、ピバロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ等が挙げられる。

「置換基」における $R^a \sim R^n$ は、水素原子、アルキル（特に限定はなく、例えば、上記一般式(1)の説明において例示したものと同様のものが挙げられる。）、アリーラルアルキル（特に限定はなく、例えば、上記一般式(1)の説明において例示したものと同様のものが挙げられる。）を示す。なお、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^iR^j$ 、 $-NR^lR^m$ における R^b と R^c と、 R^e と R^f と、 R^i と R^j と、 R^l と R^m とは各々隣接する窒素原子と一緒にあってヘテロサイクル（特に限定はなく、例えば、前述の $-NR^3R^4$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-NR^{17}R^{17'}$ および $-NR^9R^{10}$ で例示されたものと同様のものが挙げられ、これは上記「置換基」により置換されていてもよい）を形成してもよく、さらに $-NR^eR^f$ は $=O$ を有するヘテロサイクルもしくはヘテロアリール（特に限定はなく、例えば2-ピロリジノン-1-イル、スクシンイミド、オキサゾリジン-2-オン-3-イル、2-ベンゾキサゾリノン-3-イル、フタルイミド、シス-ヘキサヒドロフタルイミド等）を示すこともできる。

「置換基」における $T^1 \sim T^4$ は、前述の R^1 と同様の基を示し、これらは上記「置換基」により置換されていてもよい。

「置換基」における Q は、 $=O$ または $=S$ を示す。

上記一般式(1)で表される化合物は、 $-(CH_2)_n-Y$ 基が結合している不斉炭素により、光学活性体およびラセミ体として存在することができるが、当該ラセミ体は、公知の手法により各光学活性体に分離することができる。また、上記一般式(1)で表される化合物が更に付加的な不斉炭素を有している場合には、ジアステレオマー混合物として、または単一のジアステレオマーとして存在することもできる。これらも、また公知の手法によりそれぞれ分離することができる。

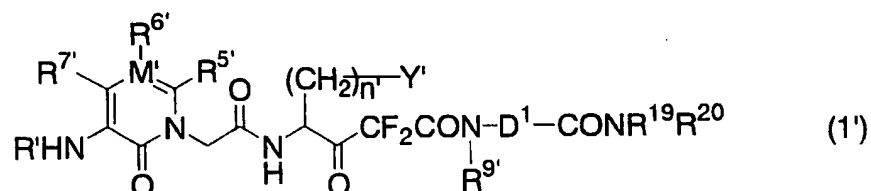
上記一般式(1)で表される化合物は、多形(polymorphism)を示すことができ、また、

一より多くの互変異性体として存在することができる。更に、上記一般式（１）で表される化合物は、例えば、ケトン溶媒和物、水和物等の溶媒和物として存在することができる。従って、本発明における上記一般式（１）で表される化合物は、上述のようないかなる立体異性体、光学異性体、多形体、互変異性体、溶媒和物、およびこれらの混合物などを包含するものである。

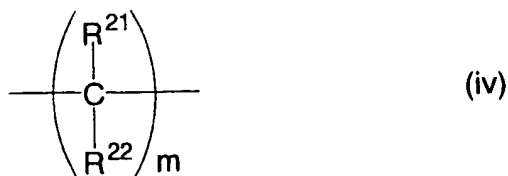
上記一般式(1)で表される化合物としては、例えば国際公開公報(WO96/39373号)、特開平10-7661号公報、PCT/JP97/03839号国際出願明細書、特願平9-353572号特許明細書に記載された化合物などを挙げることができる。これらの化合物の製造方法およびキマーゼ阻害作用は、上記公報および上記明細書に記載されている。

さらに、本発明のかゆみ抑制剤の有効成分として使用することができるキマーゼ阻害作用を有する化合物の例を以下に挙げる。

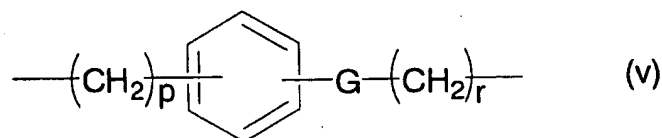
例 1 : 下記一般式 (1')



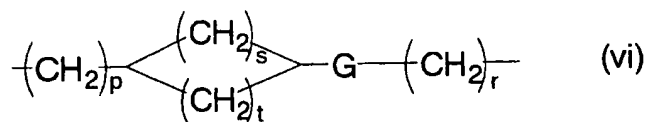
〔式中、R'、R^{5'}、R^{6'}、R^{7'}、M'、n' およびY' は、前記R、R⁵、R⁶、R⁷、M、n およびYと同義であり、R^{9'} は、水素原子、アルキルまたはアリールアルキルを示し、R¹⁹、R²⁰は、同一または異なってもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロサイクルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロアリールアルケニルを示すか、あるいは-NR¹⁹R²⁰におけるR¹⁹とR²⁰とは一緒になってヘテロサイクルを形成してもよく、D¹は下記式 (iv)〕



で表される基、下記式 (v)



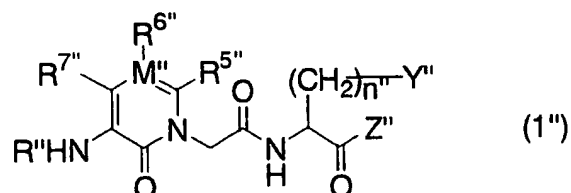
で表される基、または下記式 (vi)



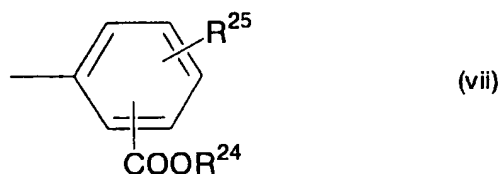
で表される基 {上記3式中、 R^{21} 、 R^{22} は、同一または異なってもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルを示すか、あるいはこれらは一緒になって炭素数2～6のアルキレン鎖を形成してもよく、 m は1、2、3、4、5または6を示し、 G は単結合、酸素原子、硫黄原子、または $-NR^{23}-$ (式中、 R^{23} は水素原子、アルキル、またはアリールアルキルを示す。)を示し、 p 、 r は同一または異なってもよく、それぞれ独立して0、1、2または3を示し、 s 、 t はこれらの和が1～6となるような整数を示す。}を示す。]で表される化合物。

$R^{9'}$ 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} および R^{23} における、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロサイクルアルキル、アリール、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニルおよびヘテロサイクルは、特に限定されず、例えば上記一般式(1)の説明において例示したものなどを挙げることができ、さらに、これらは上記「置換基」で置換されていてもよい。

例 2 : 下記一般式 (1'') ;



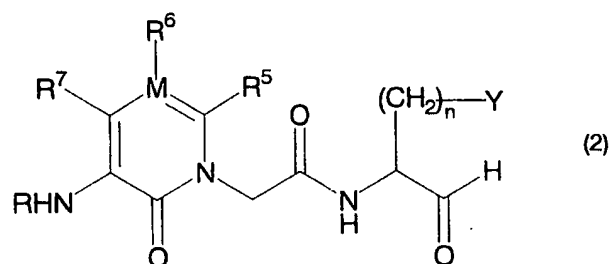
[式中、 $R^{5''}$ 、 $R^{6''}$ 、 $R^{7''}$ 、 M'' 、 n'' および Y'' は、前記 R 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 M 、 n および Y と同義であり、 Z'' は $-CF_2CON(R^{9''})-(CH_2)_u-COOR^{24}$ 、または $-CF_2CON(R^{9''})-D^2$ {式中、 $R^{9''}$ は、水素原子、アルキルまたはアリールアルキルを示し、 R^{24} は、水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルまたはヘテロサイクルアルキルを示し、 u は 1、2 または 3 を示し、 D^2 は下記式 (vii)]



(式中、 R^{24} は上記と同義であり、 R^{25} は水素原子、アルキル、アルコキシまたはハロゲンを示す。) で表される基を示す。} を示す。] で表される化合物。

$R^{9''}$ 、 R^{24} および R^{25} における、アルキル、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクル、ヘテロサイクルアルキル、アルコキシおよびハロゲンは、特に限定されず、上記一般式 (1) の説明において例示したものなどを挙げることができ、さらに、これらは上記「置換基」で置換されていてもよい。

例 3 : 下記一般式 (2)

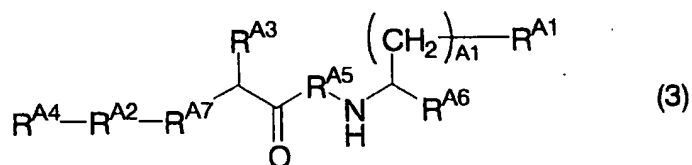


(式中、R、R⁵、R⁶、R⁷、M、Yおよびnは、上記一般式(1)における定義と同義である。)で表される化合物。

上記一般式(2)の化合物は、PCT/JP97/03839号国際出願明細書に記載された化合物であり、これらの化合物の製造方法およびキマーゼ阻害作用についても当該明細書に記載されている。

例 4 : 特表平7-507069号公報に開示されるポリペプチド類。

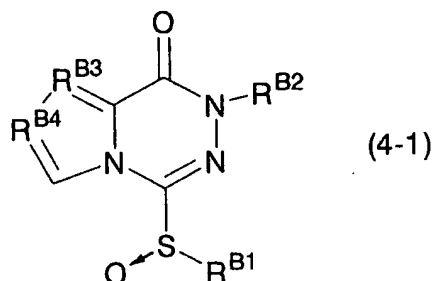
例えば、下記一般式(3)



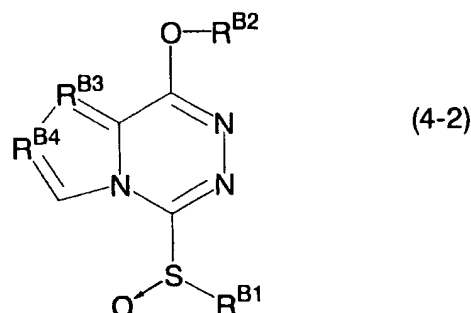
(式中、R^{A1}は、例えばアリールなどを示し、R^{A2}は、カルボニルまたはスルホニルを示し、R^{A3}は、例えばアルキルなどを示し、R^{A4}は、例えば複素環などを示し、R^{A5}は、例えばプロリンなどを示し、R^{A6}は、例えば-BF₂などを示し、R^{A7}は、例えば-NH-などを示し、A1は1または2を示す。)で表される化合物。

例 5 : 特開平 8 - 2 0 8 6 5 4 号 公 報 に 開 示 さ れ る ト リ ア ジ ン 誘 導 体。

例えば、下記一般式 (4-1)



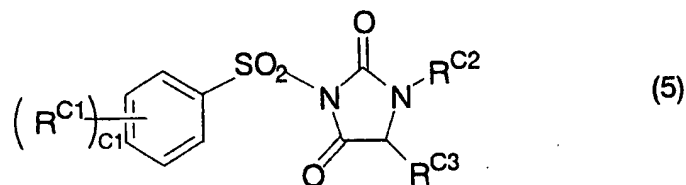
または、下記一般式 (4-2)



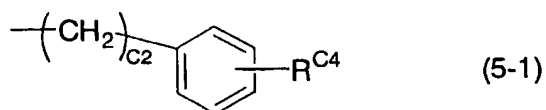
(式 (4-1) 中、 R^{B3} が $C-CH_3$ を示し、かつ R^{B4} が N を示す時、 R^{B1} は低級アルキル、またはハロゲン原子 1 個で置換されたベンジルを示し、 R^{B2} は低級アルキル、ハロゲン原子 1 個で置換されたベンジル、または低級アルコキシカルボニルメチルを示し、式 (4-2) 中、 R^{B3} が N を示し、かつ R^{B4} が CH を示す時、 R^{B3} が CH を示し、かつ R^{B4} が CH を示す時、および R^{B3} が $C-CH_3$ を示し、かつ R^{B4} が N を示す時、 R^{B1} は低級アルキル、低級アルコキシカルボニルメチル、フェニル低級アルキル、またはベンゼン環上が低級アルキル、ハロゲン、シアノ、フェニル、およびハロ低級アルキルのうちいずれか 1 種で置換されたベンジルを示し、 R^{B2} は水素原子、低級アルキル、低級アルコキシカルボニルメチル、フェニル低級アルキル、またはベンゼン環上が低級アルキル、ハロゲン、シアノ、フェニル、およびハロ低級アルキルのうちいずれか 1 種で置換されたベンジルを示す。) で表されるトリアジン誘導体。

例6：特開平9-31061号公報に開示されるヒダントイン誘導体。

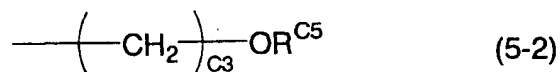
例えば、下記一般式(5)；



[式中、C1は、0、1、2、3、4または5を示し、R^{C1}は、ハロゲン、炭素数1～4の低級アルキル、炭素数1～4の低級アルコキシ、または炭素数1～4の低級アルキルもしくはアリルでエステル化されていてもよいカルボキシルを示し、R^{C2}は、水素原子、炭素数1～4の低級アルキル、炭素数7～10のアラルキル、または炭素数2～5の低級アルキルオキシカルボニルを示し、R^{C3}は、下記式(5-1)



で表される基、下記式(5-2)



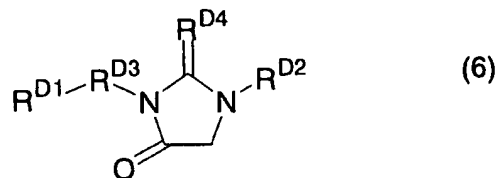
で表される基、または下記式(5-3)



(式(5-1)中、C2は0、1または2を示し、R^{C4}は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシルまたは炭素数1～4の低級アルコキシを示し、式(5-2)中、C3は1または2を示し、R^{C5}は水素原子または炭素数1～4の低級アルキルを示し、式(5-3)中、C4は1または2を示し、R^{C6}は水素原子または炭素数1～4の低級アルキルを示す。)で表される基を示す。]で表される化合物。

例7：WO 96/04248号公報に開示されるイミダゾリジン誘導体。

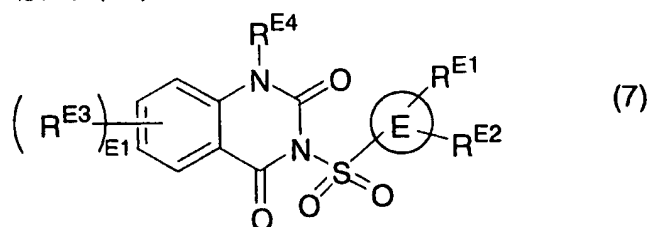
例えば、下記一般式(6)



(式中、 R^{D1} 、 R^{D2} は、同一または異なっていてもよく、それぞれ独立して、ハロゲン、炭素数1～4のアルキル、炭素数1～4のアルコキシ、炭素数1～4のアルキレンジオキシ、フェノキシ、ニトロ、シアノ、フェニル、炭素数2～5のアルカノイルアミノ、炭素数1～4のアルキルまたは炭素数1～4のアルケニルでエステル化されていてもよいカルボキシル；炭素数1～4のアルキルまたは炭素数1～4のアルケニルでエステル化されていてもよいカルボキシルアルキル；炭素数1～4のアルキルまたは炭素数1～4のアルケニルでエステル化されていてもよいカルボキシルアルキルオキシ；N-アルキルピペラジニルカルボニル；N-アルキルピペラジニルカルボニルアルキル；および、ホルホルノカルボニルからなる群より選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい芳香族炭化水素を示し、 R^{D3} は、スルホニルまたはカルボニルを示し、 R^{D4} は、酸素原子または硫黄原子を示す。)で表される化合物。

例8：WO 97/11941号公報に開示されるキナゾリン誘導体。

例えば、下記一般式(7)

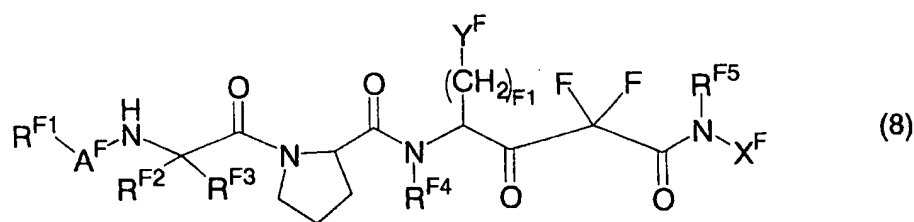


[式中、環Eは、ベンゼン環、ピリジン環、ピロール環またはピラゾール環を示し、 $E1$ は、0、1または2を示し、 R^{E1} 、 R^{E2} は、同一または異なっていてもよく、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ハロゲンで置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルキル、ニトロ、シアノ、ピラゾリル、テトラゾリル、炭素数1～4の低級アルキルもしくはアリルでエステル化されていてもよいカルボキシル、またはハロゲン、モ

ルホリノ、フェニルピペラジニル、および炭素数 1～4 の低級アルキルもしくはアリルでエステル化されていてもよいカルボキシルからなる群より選ばれる少なくとも 1 個の基で置換されていてもよい炭素数 1～4 個の低級アルコキシを示し（但し、環 E がベンゼン環である場合、 R^{E1} および R^{E2} はベンゼン環と一緒にあって、ナフタレン環またはキノリン環を形成する。）、 R^{E3} は、ヒドロキシ、ニトロ、ハロゲン、ハロゲンで置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキル、ハロゲンで置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルコキシ、もしくは炭素数 7～12 のアラルキルオキシを示すか、または R^{E3} が置換するベンゼン環と一緒にあって、ナフタレン環、もしくはキノリン環を形成してもよく、 R^{E4} は、水素原子；ハロゲンで置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキル、炭素数 2～5 のアルケニル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよい芳香族複素環アルキル、炭素数 1～4 の低級アルキル、もしくはアリルでエステル化されていてもよいカルボキシメチル、1 級アミン、2 級アミン、もしくは環状アミンでアミド化されているカルボニルメチル、または置換されていてもよいアラルキルオキシメチルを示す。] で表されるキナゾリン誘導体。

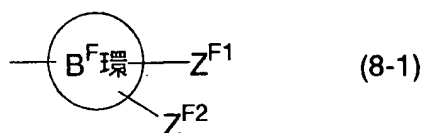
例 9：特開平 9-124691 号公報に開示されるペプチド化合物。

例えば、下記一般式 (8)

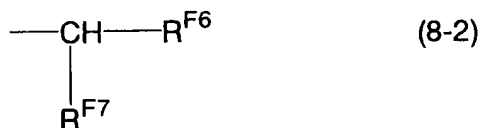


[式中、 R^{F1} は、 $-COR^{F8}$ で置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロサイクル、またはヘテロサイクルアルキルを示し、 R^{F2} 、 R^{F3} は、同一または異なってもよく、それぞれ独立して、水素原子、 $-COR^{F8}$ で置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールまたはアリールアルキルを示すか、あるいは R^{F2} と R^{F3} とが一緒になって $-COR^{F8}$ で置換されてい

もよい炭素数 4 ~ 6 のアルキレン鎖を形成してもよく、 R^{F4} は、水素原子またはアルキルを示し、 R^{F5} は水素原子またはアルキルを示し（但し、 X^F が下記一般式（8-2）で表される基である場合、 X^F と R^{F5} とは、一緒になって炭素数 2 ~ 4 のアルキレン鎖を形成してもよい。）、 Y^F は、シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールを示し、 $F1$ は 0、1、2 または 3 を示し、 A^F は、カルボニルまたはスルホニルを示し、 X^F は、下記一般式（8-1）



で表される基、または下記一般式(8-2)



{式(8-1)中、 B^F 環は芳香環を示し、 Z^{F1} 、 Z^{F2} は、同一または異なっているとしてもよく、それぞれ独立して、水素原子、水酸基、 $-COR^{F8}$ 、 $-COR^{F8}$ で置換されていてもよいアルキル、または $-SO_2R^{F8}$ を示し、式(8-2)中、 R^{F6} 、 R^{F7} は、同一または異なっているとしてもよく、それぞれ独立して、水素原子、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-COR^{F8}$ 、 $-COR^{F8}$ で置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロサイクルまたはヘテロサイクルアルキルを示すか、あるいは R^{F6} と R^{F7} とが一緒になって、 $-COR^{F8}$ で置換されていてもよい炭素数4~6のアルキレン鎖を形成してもよい(但し、 R^{F6} 、 R^{F7} は同時に水素原子を示さず、また、 R^{F6} 、 R^{F7} のいずれか一方もしくは双方が、 $-COR^{F8}$ で置換されていてもよいヘテロサイクルである場合の当該ヘテロサイクルのヘテロ原子は、 R^{F6} 、 R^{F7} と結合する炭素原子と結合しない。)}で表される基を示す;式中、 R^{F8} は、水酸基、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールオキシ、またはアリールアルコキシを示す。]で表される化合物。

尚、これら例 1～例 9 の化合物がキマーゼ阻害作用を有することは、これらの化合物

が開示されているそれぞれの公報に明記されている。

本明細書において、薬理的に許容される塩としては、特に限定されず、この分野で慣用されているものを用いることができ、例えば、無機酸（例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、フッ化水素酸、臭化水素酸等）、有機酸（例えば、ギ酸、酢酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、カンファースルホン酸等）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属（例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウムなど）などの塩が挙げられる。

本発明に係るキマーゼ阻害作用を有する化合物は、後に試験例において詳述するように、きわめて良好なかゆみ抑制作用を有する。従って、本発明に係るキマーゼ阻害作用を有する化合物は、かゆみ、特にアトピー性皮膚炎の治療剤および予防剤の有効成分として、極めて有効である。

本発明のかゆみ抑制剤を、アトピー性皮膚炎発症前で、かつ、かゆみが生じた後に投与すれば、その優れたかゆみ抑制作用により、アトピー性皮膚炎の発症を抑制でき、アトピー性皮膚炎を予防することができる。また、本発明のかゆみ抑制剤をアトピー性皮膚炎の発症後に投与すれば、その優れたかゆみ抑制作用により皮膚の掻破を防ぎ、症状の悪化を阻止し、アトピー性皮膚炎を治療することができる。従って、本発明のかゆみ抑制剤は、優れたアトピー性皮膚炎治療剤およびアトピー性皮膚炎予防剤となる。

また、本発明のかゆみ抑制剤は、他の掻痒抑制作用をもつ抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬とは異なり、 H_1 拮抗作用がないため、これらが有する中枢抑制作用などの副作用を回避することができる。

本発明のかゆみ抑制剤は、キマーゼ阻害作用を有する化合物を有効成分とし、これを製剤化するにあたって、通常用いられる適当な希釈剤や他の添加剤とともに適当な投与形態（例えば、粉末剤、注射剤、錠剤、カプセル剤、局所外用剤など）に調製した後、その投与形態に応じた適当な投与方法（例えば静脈内投与、経口投与、経皮投与、局所投与など）によって、ヒトまたは動物に対して投与することができる。

局所外用剤の形態は、本発明のかゆみ抑制剤および局所用媒体（基剤）を含んで患部に適用できる限り特に制限されず、例えば、液剤、エアゾール剤、クリーム剤、ゲル剤

(ジェリー剤)、粉末剤、軟膏剤、パップ剤、リニメント剤などが挙げられる。

局所外用剤は、その形態に応じて、慣用の基剤（例えば、油性基剤、疎水性基剤、乳剤型基剤、親水性基剤、水溶性基剤、ゲル基剤など）や慣用の成分（例えば、界面活性剤、脂肪酸またはその誘導体、多価カルボン酸とアルコールとのエステル、高級アルコール、懸濁化剤、増粘剤、粉粒状無機物質、ゲル生成剤、水、アルコール、多価アルコール、アルカノールアミン、噴射剤など）を用いて調製できる。

油性基剤および疎水性基剤の成分としては、例えば、ワセリン、流動パラフィン、パラフィンワックス、流動パラフィンとポリエチレンとを含むプラスチックベース、シリコンオイル、トリグリセリド、スクアレン、ミツロウ、サラシミツロウ、マイクロクリスタリンワックス、パラフィンワックス、鯨ロウなどのワックス、精製ラノリンなどが挙げられる。

乳剤型基剤の成分としては、油性基剤（例えば、ワセリン、ラノリンなど）、高級アルコール、界面活性剤、乳化剤などが挙げられる。

また、親水性基剤および水溶性基剤の成分としては、飽和脂肪酸のグリセリンエステル（例えば、アデプスソリダス (Adeps solidus) など）などの親水性脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール（例えば、マクロゴールなど）などの水溶性ポリマーなどが挙げられる。

ゲル基剤の成分としては、例えば、コロイド分散したデンプン、トラガント、アルギン酸塩、セルロース誘導体（例えば、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなど）などの有機性ハイドロゲル基剤、コロイド性粘土（例えば、ベントナイト、ビーガムなどのケイ酸塩類）を含む無機性ハイドロゲル基剤などが挙げられる。

界面活性剤としては、例えば、天然乳化剤（例えば、アラビアゴム、ゼラチン、トラガント、レシチン、コレステロールなど）、アニオン性界面活性剤（例えば、石鹼、アルキル硫酸ナトリウムなど）、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（例えば、モノオレイルポリオキシエチレンソルビタンなど）、グリセリン脂肪酸エステル（例えば、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、グリセリンモノステアレート、ソルビタンモノオレートなど）、ソルビタン脂肪酸エステル（例

例えば、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンセスキオレートなど)、ポリオキシエチレン高級アルコールエーテル(例えば、ポリオキシエチレンセチルエーテルなど)、ノニオン性界面活性剤(例えば、ポリオキシエチレンアルキルフェノール、ポリオキシエチレンオキシプロピレン共重合体(例えば、プルロニックなど)など)、カチオン性界面活性剤(例えば、セチルトリメチルアンモニウムクロライドなど)、両性界面活性剤などが挙げられる。

脂肪酸またはその誘導体としては、例えば高級脂肪酸(例えば、オレイン酸、ステアリン酸など)またはその塩、高級脂肪酸(例えば、ヘキサン酸、オクタン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸など)と一価の脂肪族アルコールとのエステル(例えば、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸イソプロピル、オレイン酸デシルなど)、トリグリセリド(例えば、オクタン酸トリグリセリド、ヘキサン酸トリグリセリド、落花生油、ヒマシ油、カカオ油、水素添加油脂(例えば硬化ヒマシ油など)など)、多価アルコールの脂肪酸エステル(例えば、ペンタエリトリール脂肪酸エステルなど)などが挙げられる。

多価カルボン酸とアルコールとのエステルとしては、アジピン酸、セバシン酸などの多価カルボン酸と一価の脂肪族アルコールとのエステル(例えば、アジピン酸エチル、アジピン酸ジイソプロピルなど)などが挙げられる。

高級アルコールとしては、例えば、ベンジルアルコール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール、2-オクチルドデカノールなどが挙げられる。

懸濁化剤や増粘剤としては、多糖類(例えば、アラビアゴム、トラガント、プルラン、ローカストビンガム、ビンガム、ベクチン、キサンタンガム、グアーガムなど)、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、アクリル酸コポリマー、カルボキシビニルポリマー、コロイダル微結晶セルロースなどが挙げられる。

粉粒状無機物質としては、例えば、タルク、無水ケイ酸、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、コロイダルシリカ、ベントナイトなどが挙げられる。

ゲル生成剤としては、例えば、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸またはこれらの塩、

架橋したポリビニルアルコールなどの高吸水性樹脂、カボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、キサンタンガム、グアーガムなどが挙げられる。

アルコールとしては、例えばエタノール、イソプロパノールなどが挙げられ、多価アルコールとしては、例えばエチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、トリプロピレングリコール、1,3-テトラメチレングリコール、グリセリン、ソルビトールなどが挙げられ、アルカノールアミンとしては、例えばジエタノールアミン、トリエタノールアミンなどが挙げられる。

噴射剤の成分としては、低沸点のフッ化炭化水素（例えばフロン22など）や脂肪族炭化水素（例えば、プロパン、ブタンなど）などが挙げられる。

また、局所外用剤は、必要に応じて、他の添加剤、例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピルなどのパラオキシ安息香酸エステルなどの保存剤、酸化防止剤（例えば、ブチルヒドロキシトルエンなど）などの安定化剤、着色剤、賦香剤などを添加してもよい。

局所外用剤が液剤である場合には、界面活性剤や乳化剤、必要に応じて高級脂肪酸エステル、高級アルコール、懸濁化剤、増粘剤、アルコール、多価アルコール、保存剤などを用いてもよい。

エアゾール剤には、前記液剤の成分とともに噴射剤が使用され、必要に応じて溶媒（例えば、エタノール、グリセリン、プロピレングリコールなど）、高級脂肪酸エステル、界面活性剤なども使用できる。

ゲル剤はゲル生成剤を含んでおり、クリーム剤および軟膏剤の基剤としては、前記した油性基剤、疎水性基剤、乳剤型基剤、親水性基剤、水溶性基剤、ゲル基剤などが使用できる。

粉末剤は、賦形剤（例えば、乳糖やデンプンなど）、結合剤、崩壊剤、およびその他の適当な添加剤を用いて製造することができる。粉末剤とした本発明のかゆみ抑制剤は、これを生理食塩水や高カロリー栄養輸液などに用時に溶解することにより静脈内投与することができる。

パップ剤の基剤成分としては、例えば、ゴム成分（例えば、スチレン-イソプレン-スチレンブロックコポリマーなど）、粘着付与剤、油成分、水溶性高分子、吸水性高分

子、水、酸化防止剤などが挙げられる。

リニメント剤には、油乳剤（例えば、脂肪油、石鹼、アラビアゴム、トラガントなど）、アルコール石鹼などを使用でき、必要に応じて、グリセリン、カルメロースナトリウムなどを用いてもよい。

これらの製剤における前記基剤、成分および添加剤は、製剤の種類によって適宜選択され、またそれらの量も剤型によって通常用いられる範囲内で適宜選択される。

経口投与用の固形投与剤（例えば、粉末剤、顆粒剤、錠剤、ビル剤、カプセル剤など）は常法で製剤化することができ、有効成分は少なくとも1つの添加剤（例えば、ショ糖、乳糖、セルロース糖、マンニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成または半合成のポリマー類、グリセリドなど）と混合することができ、そのような剤型物は、通常、さらに不活性希釈剤、滑沢剤（例えば、マグネシウムステアレートなど）、保存剤（例えば、パラベン類、ソルビン酸またはその塩など）、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、システインなど）、崩壊剤、結合剤、増粘剤、緩衝剤、甘味付与剤、フレーバー付与剤、パーフューム剤など）を含むことができる。錠剤およびビル剤は、さらにエンテリックコーティングされて製造されることもできる。経口投与用の液剤としては、医薬として許容されるエマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤などが挙げられ、これらは当該分野で通常用いられている不活性希釈剤（例えば、水）を含んでいてもよい。

用時溶解型粉末剤は、本発明のかゆみ抑制剤の有効量を、例えば、希釈剤（例えば、蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液など）に溶解し、必要に応じて、賦形剤（例えば、カルボキシメチルセルロース（CMC）、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例えば、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム、フェノールなど）、無痛化剤（例えば、ブドウ糖、グルコン酸カルシウム、塩酸プロカインなど）、pH調節剤（例えば、塩酸、酢酸、クエン酸、水酸化ナトリウムなど）などを加え、常法により凍結乾燥することにより調製することができる。

注射剤は、本発明のかゆみ抑制剤の有効量を、例えば、希釈剤（例えば、蒸留水、生

理食塩水、リンゲル液など)に溶解し、必要に応じて、溶解補助剤(例えば、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、マンニトールなど)、緩衝液(例えば、クエン酸ナトリウム、グリセリンなど)、等張化剤(例えば、ブドウ糖、転化糖、ショ糖など)、安定剤(例えば、ヒト血清アルブミン、ポリエチレングリコールなど)、保存剤(例えば、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム、フェノールなど)、無痛化剤(例えば、ブドウ糖、グルコン酸カルシウム、塩酸プロカインなど)、pH調節剤(例えば、塩酸、酢酸、クエン酸、水酸化ナトリウムなど)などを加え、これを通常の加熱滅菌、無菌濾過などの方法によって無菌化することにより、調製することができる。

また、注射剤とした本発明のかゆみ抑制剤は、これを単独で直接静脈内投与してもよく、また高カロリー栄養輸液に混注して静脈内投与することもできる。

本発明のかゆみ抑制剤は、その有効成分を予め通常の輸液成分であるアミノ酸、糖質、電解質などと任意に混合溶解して一剤(注射剤)に調製し、静脈内投与することもできる。

上記各種投与形態の調製は、この分野で慣用されている通常の各種方法により行うことができ、その際に用いられる希釈剤や添加剤なども慣用されている各種のものを採用することができる。

また、本発明のかゆみ抑制剤は、他の掻痒抑制作用を有する抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、抗セロトニン剤と併用してもよい。

本発明のかゆみ抑制剤の投与量としては、投与ルート、患者の症状、体重、性別あるいは年齢等によっても異なるが、投与目的に応じて適宜設定することができる。

通常、成人に経口的に投与する場合、有効成分が $0.01 \sim 1000 \text{ mg/kg}$ 体重/日、好ましくは $0.05 \sim 250 \text{ mg/kg}$ 体重/日となる量の本発明のかゆみ抑制剤を、一日1回～数回に分けて投与することができる。また、成人に注射により投与する場合には、有効成分が約 0.01 mg/kg ～約 1000 mg/kg /用量、好ましくは約 $0.1 \sim 250 \text{ mg/kg}$ /用量の間の用量範囲になるような量の本発明のかゆみ抑制剤を、血管内に一日1回～数回に分けて、あるいは持続的に投与することができる。

また、本発明のかゆみ抑制剤を局所外用剤として投与する場合には、本発明のかゆみ

抑制剤の有効成分の含有量は局所用媒体中、例えば0.2～5重量%、好ましくは0.5～3重量%程度である。局所外用剤は、剤形などに応じて、例えば、塗布、塗擦又は散布などの方法により適用できる。局所外用剤の患部への適用量は、活性成分の含有量などに応じて選択でき、例えば1日1～3回程度の複数回適用できる。

また、本発明のかゆみ抑制剤は、ステロイド剤と併用することにより、ステロイド剤単独が有するかゆみ抑制効果を増強することができ、ひいてはステロイド剤の投与量を少なくすることができるため好ましい。即ち、本発明のかゆみ抑制剤は、ステロイド剤の存在下では、ステロイド剤の有するかゆみ抑制効果を増強させるかゆみ抑制効果増強剤であるといえる。

本発明で使用するステロイド剤としては、例えば、副腎皮質ホルモン（例えば、グルココルチコイドなど）、副腎皮質ホルモンと同様作用を有する合成ステロイド（例えば、プレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、ヒドロコルチゾン、トリアムシノロンなど）などが挙げられ、好ましくはプレドニゾロン、デキサメタゾンおよびベタメタゾンが挙げられる。

本発明のかゆみ抑制剤とステロイド剤との併用方法としては、両者が同時に生体にて併存すれば、いかなる態様で併用してもよい。ここでいう「生体」とは、胃などの臓器、血管、皮膚組織など、生体を構成するあらゆる部位のことを意味する。本発明のかゆみ抑制剤とステロイド剤との併用方法としては、具体的には、①本発明のかゆみ抑制剤にさらにステロイド剤を添加し、一剤型で使用方法、②本発明のかゆみ抑制剤とステロイド剤とを別個に製剤化し、同時にまたは時間差をつけて投与する方法などが挙げられる。

②の方法において、本発明のかゆみ抑制剤およびステロイド剤は同一または異なった投与方法で投与してもよく、例えば本発明のかゆみ抑制剤を経口投与し、ステロイド剤を局所投与（外用剤として塗布）することができる。本発明のかゆみ抑制剤とステロイド剤とを時間差をつけて投与する場合の投与時間差は、通常6時間以内、好ましくは2時間以内であればよい。

ステロイド剤を併用する場合の本発明のかゆみ抑制剤の有効成分の投与量は、併用するステロイド剤の投与量、投与ルート、患者の症状、体重、年齢などに依存するが、

①においては、通常、成人に局所投与する場合、 $0.01 \sim 1000 \text{ mg/kg}$ 体重/日、好ましくは $0.05 \sim 500 \text{ mg/kg}$ 体重/日、②においては、通常、成人に経口投与する場合、 $0.01 \sim 1000 \text{ mg/kg}$ 体重/日、好ましくは $0.05 \sim 500 \text{ mg/kg}$ 体重/日である。

本発明のかゆみ抑制剤は、ステロイド剤以外にも、抗ヒスタミン剤、抗セロトニン剤と併用して、それらの有するかゆみ抑制効果を増強させることができる。

以下に参考例及び実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

なお、参考例および実施例中、 $^1\text{H-NMR}$ は 500 MHz で測定した。 $^1\text{H-NMR}$ のケミカルシフトは、内部標準としてテトラメチルシラン(TMS)を用い、相対的なデルタ(δ)値をパーツパーミリオン(ppm)で表した。カップリング定数は自明な多重度をヘルツ(Hz)で示し、s (シングレット)、d (ダブルット)、t (トリブレット)、q (カルテット)、m (マルチブレット)、dd (ダブルット オブ ダブルッツ)、brs (ブロードシングレット)、ABq (ABカルテット) 等と表した。薄層クロマトグラフィー(TLC)及びカラムクロマトグラフィーは、メルク社製のシリカゲルを用いて行った。濃縮は、東京理化器械社製のロータリーエバポレーターを用いて行った。

参考例 1

[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル] 酢酸の合成

工程(1): 4-フルオロベンゾニトリル (50.9 g, 0.420 mol) のエタノール (500 mL) 溶液中に、氷冷下、塩化水素を吹き込み飽和させた後、室温で21時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、得られた結晶をエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させ、エチル4-フルオロベンズイミデートヒドロクロリドを白色結晶として78.8 g (92%) 得た。

工程(2): 工程(1) の目的化合物 (78.8 g, 0.387 mol) のエタノール (350 mL) 溶液に、氷冷下、アミノアセトアルデヒドジエチルアセタール (62 mL, 0.43 mol) を滴下した後、 5°C で16時間攪拌した。エタノールを減圧下に留去し、得られた濃縮物を1N水酸化ナトリウム水溶液 (750 mL) に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、N-(2,2-ジエトキシエチル)-4-フルオロベンズアミ

ジンを含む無色油状物質を得た。

工程(3): 工程(2)の目的化合物(上記反応で得られた粗生成物)のエタノール(150 mL)溶液に、室温でジエチルエトキシメチレンマロネート(86 mL, 0.43 mol)を滴下した。滴下後、100 °Cに加温し3時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1:1 酢酸エチル-ヘキサン)により分離精製し、エチル1-(2,2-ジエトキシエチル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-6(1H)-オン-5-カルボキシレート(1)を淡黄色油状物質として135g(工程(1)の目的化合物からの収率92%)を得た。

工程(4): 工程(3)の目的化合物(135g, 0.358 mol)のピリジン(480 mL)溶液にヨウ化リチウム(120g, 0.895 mol)を加え、100 °Cに加温し、16時間攪拌した。減圧下で有機溶媒を留去した後、トルエン(100 mL)を加え、残った痕跡のピリジンを減圧下で留去した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(500 mL)に加え、酢酸エチルでカルボン酸以外の有機物を抽出した。不溶物をろ過により取り除いた後、水層を分離した。その水層と不溶物とを合わせ、2N塩酸(約1L)を加えてpHを3にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒留去し、1-(2,2-ジエトキシエチル)-2-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-6(1H)-オン-5-カルボン酸を含む茶褐色油状物質を得た。

工程(5): 工程(4)の目的化合物(上記反応で得られた粗生成物)及びトリエチルアミン(87.5 mL, 0.63 mol)の1,4-ジオキサン(900 mL)溶液に、室温でジフェニルホスホリルアジド(84 mL, 0.37 mol)を滴下した。滴下後、110 °Cに加温し2時間攪拌した。室温まで冷却し、ベンジルアルコール(44 mL, 0.43 mol)を加えた。反応液を再び110 °Cに加温し、4時間攪拌した後、室温まで冷却し、1,4-ジオキサンを減圧下に留去した。残渣を飽和塩化アンモニウム水溶液(1L)に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1N水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1:2 酢酸エチル-ヘキサン)により分離し、[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ピリミジニル]アセトアルデヒドジエチルアセタールとベンジルアルコールとの混合物を淡黄色油状物質として126g(目的化合物として69%)を得た。

工程(6): 工程(5)の目的化合物(ベンジルアルコールとの混合物126g, 工程(5)の目的化合物として0.247mol)のテトラヒドロフラン(THF)(650 mL)溶液に、1N塩酸(500 mL)を加え、70°Cで14時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、減圧下にTHFを留去した。得られた濃縮液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてpH7とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒留去し、[5-ベンジロキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ピリミジニル]アセトアルデヒドを含む白色固体を得た。

工程(7): 工程(6)の目的化合物(上記反応で得られた粗生成物)、2-メチル-2-プロパノール(900 mL)及び2-メチル-2-ブテン(106mL, 1.00 mol)の混合物に、リン酸二水素ナトリウム二水和物(180g, 1.15mol)及び亜塩素酸ナトリウム(80%含有, 136g, 1.20mol)の水(400 mL)溶液を加え、室温で2時間攪拌した。不溶物を濾過により取り除き、減圧下に有機溶媒を留去し、得られた濃縮液を2N塩酸(650 mL)に加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。残渣に酢酸エチル-ヘキサン(1:1)を加えて結晶化させ、表題化合物を白色固体として10.6 g得た。先に得られた不溶物を1 N塩酸(500 mL)に加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒留去し、さらに表題化合物を白色固体として67.7g(合計収率80%)得た。

得られた化合物の¹H-NMR、IR測定値を以下に示した。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 13.3 (brs, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 5.4, 8.9 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.30-7.42 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 4.53 (s, 2H)

IR (KBr) 3650-2300, 1720, 1660, 1600 cm⁻¹

参考例 2

2-アミノ-1-ヒドロキシ-1-[5-(メトキシカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル]-3-フェニルプロパンの合成

工程(1): 4-ヒドロキシ-3-ニトロ安息香酸(15.8 g, 86.3 mmol)の1,2-ジクロロエタン(150 mL)溶液にメタノール(14 mL)及び濃硫酸(0.5 mL)を加え、80°Cに加温し、攪拌した。途中でメタノール(9 mL)を追加し、21時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水

素ナトリウム水溶液 (400 mL) に加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮し、4-ヒドロキシ-3- ニトロ安息香酸メチルを黄色固体として11.5 g (収率68%)得た。

工程(2): 工程(1) の目的化合物 (11.4 g, 57.8 mmol) の酢酸エチル (300 mL) 溶液に窒素雰囲気下、10% パラジウム炭素 (1.80 g) を加え、水素雰囲気下、室温で18時間攪拌した。触媒をろ過で除き、酢酸エチルで洗浄した後、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた固形物をエーテル-ヘキサン (1:1) で洗浄し、真空下で乾燥し、3-アミノ-4- ヒドロキシ安息香酸メチルを淡褐色固体として9.34 g (収率97%)得た。

工程(3): L-フェニルアラニノール (20.2 g, 0.134 mol)、炭酸ナトリウム (21.2 g, 0.200 mol) 及び1,4-ジオキサン (150 mL) の混合物に、塩化ベンジルオキシカルボニル (19.1mL, 0.134 mol) の1,4-ジオキサン (50mL) 溶液を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水 (300 mL) を加え、得られた混合物を氷冷した0.5N塩酸 (500 mL) に加えた。析出した結晶を濾取し、ヘキサンで洗浄した後、乾燥し、N-ベンジルオキシカルボニル-L-フェニルアラニノールを白色結晶として28.8g(76%)得た。

工程(4): 工程(3)の目的化合物 (10.7 g, 37.5 mmol) 及びトリエチルアミン (21.3mL, 153mmol) のジクロロメタン (100mL) 溶液に、三酸化イオウピリジン錯体 (23.9g, 150mmol) のジメチルスルホキシド (DMSO) (100mL) 溶液を -10 °C で加えた。得られた溶液を 10-20 °C で45分間攪拌した後、飽和食塩水 (400 mL) に加え、エーテルで抽出した。抽出液を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮し、N-ベンジルオキシカルボニル-L-フェニルアラニノールを白色固体として10.6 g (定量的)得た。

工程(5): 工程(4)の目的化合物 (5.00 g, 17.6 mmol) 及びアセトンシアノヒドリン (4.8 mL, 53 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 溶液にトリエチルアミン (1.5 mL, 11 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、得られた濃縮物を水 (100 mL) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2:1 ヘキサン-酢酸エチル) により分離精製し、N-ベンジルオキシカルボニル-L-フェニルアラニノールシアノヒドリンを淡黄色固体として5.15 g (94%)得た。

工程(6)：クロロホルム (10 mL) とエタノール (9.5 mL, 0.16 mol) との混合液に氷冷下、塩化アセチル (10 mL, 0.14 mol) を10分間かけて滴下した。0 °Cで30分間攪拌した後、工程(5)の目的化合物 (1.50 g, 4.83 mmol) のクロロホルム (10 mL) 溶液を加えた。0 °Cで3 時間攪拌した後、溶媒を減圧下で留去し、淡黄色固体を得た。得られた固体にエタノール (35 mL) と工程(2)の目的化合物 (1.94 g, 11.6 mmol) を加え、90°Cに加熱し、18時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去した後、得られた濃縮物を0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を0.5 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100:1クロロホルム-メタノール) により分離精製し、2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ヒドロキシ-1-[5-(メトキシカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル]-3-フェニルプロパンを淡褐色固体として1.80 g (81%)得た。

工程(7)：工程(6)の目的化合物 (1.65 g, 3.58 mmol) のメタノール (25 mL) 溶液に窒素雰囲気下、10% パラジウム炭素 (378 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で24時間攪拌した。触媒をろ過で除き、メタノールで洗浄した後、ろ液を減圧下で濃縮し、表題化合物を淡褐色固体として1.14 g (収率98%) 得た。

得られた化合物の¹H-NMR、IR測定値を以下に示した。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (d, J = 1.3 Hz, 0.4H),
8.25 (d, J = 1.3 Hz, 0.6H), 8.03 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 0.4H),
8.02 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 0.6H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 0.4H),
7.81 (d, J = 8.6 Hz, 0.6H), 7.28-7.23 (m, 4H), 7.18-7.13 (m, 1H),
4.77-4.73 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.58 (m, 0.6H), 3.50 (m, 0.4H),
3.06 (dd, J = 13.6, 4.8 Hz, 0.4H), 2.88 (dd, J = 13.6, 7.3 Hz, 0.6H),
2.81 (dd, J = 13.6, 6.8 Hz, 0.6H), 2.65 (dd, J = 13.6, 8.2 Hz, 0.4H)

IR (KBr) 3300, 1710, 1615 cm⁻¹

参考例 3

2(S)-アミノ-1-(2-ベンズオキサゾリル)-1-ヒドロキシ-3-フェニルプロパンの合成

工程(1)：参考例 2-(3)の目的化合物 (43.7g, 0.153mol)、2,2,6,6-テトラメチルピペ

リジン1-オキシリ フリーラジカル (240mg, 1.54mmol)、及び臭化ナトリウム (15.7 g, 0.153mol) の酢酸エチル (450mL) とトルエン (450mL) との混合溶液に、6%次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (205mL, 0.17 mol) と炭酸水素ナトリウム (37.5g, 0.446mol) の水 (270 mL) 溶液を氷冷下、1.75時間かけて滴下し、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液をヨウ化カリウム (1.25g, 7.5mmol) を含有した10%硫酸水素カリウム水溶液 (200mL)、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (150mL) で2回、0.2 Mリン酸緩衝液 (pH 7, 250mL)、及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で溶媒留去した。残渣に酢酸エチル (100mL) とヘキサン (300mL) を加え、室温で一晩静置した。析出した結晶をろ取し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1, 30mL) で洗浄した後、真空下で乾燥し、N-ベンジルオキシカルボニル-L-フェニルアラニナルを白色結晶として39.62g (収率91%)得た。

工程(2): 工程(1)の目的化合物 (24.46g, 86.33mmol) のDMF (335mL)溶液に氷冷下、炭酸ナトリウム (1.83 g, 17.3mmol) とアセトンシアノヒドリン (9.5 mL, 104mmol)を加え、0°Cで2時間攪拌した。水 (1200mL)を加え、酢酸エチル-ヘキサン(1:1)で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮し、N-ベンジルオキシカルボニル-L-フェニルアラニナルシアノヒドリンを含む淡黄色油状物質を25.35 g得た。

工程(3): 工程(2)の目的化合物 (上記反応で得られた粗生成物) とo-アミノフェノール (11.3g, 104mmol) を用いて参考例2-(6)と同様の反応により、1-(2-ベンズオキサゾリル)-2(S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-ヒドロキシ-3-フェニルプロパンを茶褐色固体として17.7g [工程(2)の目的化合物からの収率51%] 得た。

工程(2): 工程(3)の目的化合物 (17.7g, 43.9mmol) を用いて参考例2-(7)と同様の反応により、2(S)-アミノ-1-(2-ベンズオキサゾリル)-1-ヒドロキシ-3-フェニルプロパンを含む茶褐色固体物質を13.0 g得た。

得られた化合物の¹H-NMR測定値を以下に示した。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.74-7.68 (m, 2H), 7.41-7.15 (m, 7H), 6.17 (m, 0.4H), 6.08 (m, 0.6H), 4.61 (m, 0.6H), 4.54 (m, 0.4H), 3.34 (m, 1H), 3.05 (dd, J = 13.4, 3.8 Hz, 0.4H), 2.78 (dd, J = 13.4, 5.9 Hz, 0.6H), 2.60 (dd, J =

13.4, 7.9 Hz, 0.6H), 2.53 (dd, J = 13.4, 8.9 Hz, 0.4H), 1.47 (brs, 2H)

参考例 4

4(S)-アミノ-N-ベンジル-2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-5-フェニルペンタン酸アミド の合成

工程(1): 亜鉛 (8.93g, 137mmol) と THF (15mL) の懸濁液に、室温下プロモジフルオロ酢酸エチル (2.9mL, 23mmol) を3分かけて滴下した。プロモジフルオロ酢酸エチル (14.6mL, 114mmol) と参考例 3-(1)の目的化合物 (12.9g, 45.5mmol) の THF (72mL) 溶液を25分かけて滴下し、さらに室温にて30分間攪拌した。反応液を氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (300mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2:1 ヘキサン-酢酸エチル) により分離精製して、4(S)-ベンジロキシカルボニルアミノ-2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-5-フェニルペンタン酸エチルを淡黄色油状物として13.3g (収率72%) を得た。

工程(2): 工程(1)の目的化合物 (13.0g, 31.9mmol) の THF (90mL) 溶液に、ベンジルアミン (10.5mL, 95.8mmol) を加え、室温にて3日間攪拌した。反応液を1規定塩酸 に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して、N-ベンジル-4(S)-ベンジロキシカルボニルアミノ-2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-5-フェニルペンタン酸アミド含む淡黄色固体物質を18.2 g得た。

工程(3): 工程(2)の目的化合物 (上記反応で得られた粗生成物) のメタノール-ジオキサン (1:1, 600mL) 溶液に10%パラジウム炭素 (5.46g) を加え、水素雰囲気下室温にて、6時間攪拌した。パラジウム炭素をろ去し、ろ液の溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10:1 クロロホルム-メタノール) により分離精製して、4(S)-アミノ-N-ベンジル-2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-5-フェニルペンタン酸アミドを白色固体として5.78g [工程(1)の目的化合物からの収率54%] 得た。

得られた化合物の¹H-NMR測定値を以下に示した。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (brs, 1H), 7.40-7.09 (m, 10H), 5.98 (brs, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.74 (dt, J = 1.8, 14.5 Hz, 1H), 3.09 (dt, J = 1.8, 7.3 Hz, 1H), 2.75-2.55 (m, 2H), 1.5 (brs, 2H)

実施例 1

2-[5-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-
-[[5-(メトキシカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル]カルボニル]-2-フェニルエチ
ル]アセタミド (化合物 1) の合成

工程(1): 参考例 1 の表題化合物 (1.30 g, 3.27 mmol) 及び参考例 2 の表題化合物 (1.08 g, 3.31 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に HOBt (884 mg, 6.54 mmol) 及び WSCI の塩酸塩 (752 mg, 3.92 mmol) を加え、室温で 4.5 時間撹拌した。反応液を 0.5N 塩酸 (80 mL) に加え、酢酸エチルで抽出した。この時析出してきた固体を濾取し、真空下で乾燥し、2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[[5-(メトキシカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル]ヒドロキシメチル]-2-フェニルエチル]アセタミドを白色固体として 1.26g 得た。濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、減圧下で濃縮した。得られた固体をエーテルで洗浄した後、真空下で乾燥し、更に 2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[[5-(メトキシカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル]ヒドロキシメチル]-2-フェニルエチル]アセタミドを淡褐色固体として 408 mg (合計 1.66g, 合計収率 72%) 得た。

工程(2): 工程(1)の目的化合物 (1.56 g, 2.21 mmol) の DMSO (20 mL) 及びトルエン (20 mL) 混合溶液に、WSCI の塩酸塩 (5.09 g, 26.6 mmol) 及びジクロロ酢酸 (0.87 mL, 1.11 mmol) を加え、室温で 7 時間撹拌した。反応液を 1N 塩酸 (100 mL) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、この時析出してきた白色固体をろ取し、真空下で乾燥し、2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[[5-(メトキシカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル]カルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミドを白色固体として 1.06g 得た。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5:1 ジクロロメタン-酢酸エチル) により分離精製し、さらに、2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(4-フルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[[5-(メトキシカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル]カルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミドを淡黄色固体として 222 mg (合計 1.

28 g、収率 82%)得た。

工程(3)：工程(2)の目的化合物 (462 mg, 0.657 mmol) 及びアニソール (0.21 mL, 1.9 mmol) のジクロロメタン (13 mL) 溶液に、氷冷下、トリフルオロメタンスルホン酸 (0.35 mL, 4.0 mmol) を加えた後、0 °C～室温で1 時間攪拌した。氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (13 mL) を加え30分間攪拌した後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30:1クロロホルム-メタノール) により分離精製し、表題化合物 (化合物 1) を淡黄色結晶として368 mg (収率 98%)得た。

得られた化合物 1 の融点、¹H-NMR、IR、MS測定値を以下に示した。

mp 208-213°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (d, J = 6.7 Hz, 1H),
8.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H),
8.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 2H),
7.28-7.17 (m, 6H), 7.08 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.50 (m, 1H),
5.12 (s, 2H), 4.48 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 16.8 Hz, 1H),
3.93 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 2.97 (dd, J = 14.1, 8.9 Hz, 1H)

IR (KBr) 3370, 1705, 1655, 1600 cm⁻¹

MS (SIMS, positive) m/z 570 (MH⁺)

実施例 2

2-[5-アミノ-2-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ビリミジニル]-N-[1(S)-[(2-ベンズオキサゾリル)カルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミド (化合物 3)
の合成

工程(1)：参考例 1 と同様の方法で得られた2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ビリミジニル]酢酸 (17.75g, 43.30 mmol)及び参考例 3 で得られた2(S)-アミノ-1-(2-ベンズオキサゾリル)-1-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン (13.0g)を用いて実施例 1 -(1)と同様の反応により、2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ビリ

ミジニル]-N-[1(S)-[(2-ベンズオキサゾリル)ヒドロキシメチル]-2-フェニルエチル]アセタミドを淡褐色固体として22.35g得た (収率77%)。

工程(2): 工程(1)の目的化合物 (23.42g, 35.50mmol) のジクロロメタン (210mL) 溶液に、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン1-オキシル、フリーラジカル (55mg, 0.35 mmol)、0.5 M臭化カリウム水溶液 (7.1mL)、及び6%次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (56mL、46.2mmol) と炭酸水素ナトリウム (6.6g, 78.6mmol) の水 (76mL) 溶液を氷冷下、15分間かけて滴下し、400 rpmで4時間攪拌した。さらに2,2,6,6-テトラメチルピペリジン1-オキシル、フリーラジカル (27mg, 0.17mmol)、及び6%次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (28mL, 23.1mmol) と炭酸水素ナトリウム (3.3g, 39.3mmol) の水 (38mL) 溶液を氷冷下、15分間かけて滴下し、500rpmで1.5時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、水 (200mL) と酢酸エチル (300mL) で洗い、真空下で乾燥し、2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1(S)-[(2-ベンズオキサゾリル)カルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミドを白色結晶として15.57g (収率67%)得た。

工程(3): 工程(2)の目的化合物 (15.57g, 23.67mmol) とアニソール (8.2 mL, 75mmol) のジクロロメタン (220mL) 溶液に氷冷下、トリフルオロメタンスルホン酸 (12.6mL, 142mmol) を加えた後、0°C～室温で2.5時間攪拌した。氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200mL) を加え20分間攪拌した後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (400mL) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30:1クロロホルム-メタノール) により分離精製し、得られた黄色アモルファスにエタノール (100mL) を加え、氷冷下静置すると固形物が析出した。ろ取した茶褐色固体をクロロホルム (80mL) に溶解させ、半分量のクロロホルムを留去し、ヘキサン (25mL) を加え、氷冷下静置した。析出した結晶をろ取し、エタノール (80mL) で洗い、真空下で乾燥し、2-[5-アミノ-2-(3-メトキシフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1(S)-[(2-ベンズオキサゾリル)カルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミド (化合物3) を淡黄色粉末状結晶として6.42g (収率52%) 得た。

得られた化合物3の融点、比旋光度、光学純度、¹H-NMR、MSの測定値を以下に示した。

mp : 180-187°C

$[\alpha]_D^{20} +41.13^\circ$ (c 0.50, CHCl₃)

HPLC分析 (CHIRALCEL OD-H 4.6 × 250 mm; 15°C ; CH₃CN; 0.5 mL/min flow rate ;

305 nm UV detection, $t_R(S) = 11.90\text{min}$, $t_R(R) = 13.19\text{min}$) : 96%ee

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (d, J = 6.8 Hz, 1H),
8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H),
7.66 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 7H),
6.98-6.92 (m, 2H), 6.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.57 (m, 1H), 5.13 (brs, 2H),
4.49 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H),
3.27 (dd, J = 14.0, 9.0 Hz, 1H), 2.99 (dd, 14.1, 8.6 Hz, 1H)

MS (ESI, positive) m/z 524 (MH⁺)

実施例 3

2-[5-アミノ-2-(3-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1(S)-ベンジル-3-(N-ベンジルカルバモイル)-3,3-ジフルオロ-2-オキソプロピル]アセタミド (化合物 4) の合成

工程(1) : 参考例 1 と同様の方法で得られた2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(3-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]酢酸(2.49g, 6.02mmol) 及び参考例 4 で得られた4(S)-アミノ-N-ベンジル-2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-5-フェニルペンタン酸アミド (2.01g, 6.02mmol) を用いて実施例 1 -(1)と同様の反応により、2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-(3-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1(S)-ベンジル-3-(N-ベンジルカルバモイル)-3,3-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]アセタミドを白色固体として2.7g (収率61%) 得た。

工程(2) : 工程(1)の目的化合物 (6.7g, 9.18mmol) のジクロロメタン (270mL) 溶液に、氷冷下Dess-Martin試薬 (7.78g, 18.4mmol) を加え、0 °C～室温で18時間攪拌した。氷冷下、チオ硫酸ナトリウム (38g) を含む飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (150mL) を加え、5分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残さをエタノール-水 (19:1, 300mL) から再結晶して、2-[5-ベンジルオキシカルボニルアミ

ノ-2-(3-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1(S)-ベンジル-3-(N-ベンジルカルバモイル)-3,3-ジフルオロ-2-オキシプロピル]アセタミドを淡黄色粉末として4.66g (収率70%) 得た。

工程(3): 工程(2)の目的化合物 (1.177g, 1.62mmol) とアニソール (0.53mL, 4.8mmol) のジクロロメタン (40mL) 溶液に、氷冷下トリフルオロメタンスルホン酸 (0.86mL, 9.7 mmol) を加えた後、30分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) を加え、攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、減圧下で濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 : 1 クロロホルム-メタノール) により分離精製し、さらに酢酸エチル-ヘプタンから析出化させ2-[5-アミノ-2-(3-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1(S)-ベンジル-3-(N-ベンジルカルバモイル)-3,3-ジフルオロ-2-オキシプロピル]アセタミド (化合物4) を白色粉末固体として0.473 g (収率49%) 得た。さらにこの固体 (0.200g) をエタノール-水から結晶化して、表題化合物 (化合物4) を白色結晶性粉末として0.148g得た。

得られた化合物4の融点、比旋光度、光学純度、¹H-NMRの測定値を以下に示した。

mp : 130-133°C

$[\alpha]_D^{20} +8.84^\circ$ (c 0.266, MeOH)

HPLC分析 (CHIRALCEL OJ-R 4.6 × 150 mm; 40°C ; 2:3CH₃CN-H₂O ;

0.5 mL/min flow rate ; 305 nm UV detection, $t_R(S) = 15.6\text{min}$,

$t_R(R) = 21.6\text{min}$) : 97%ee

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (t, J = 6.0 Hz, 1H),

8.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.60-7.00 (m, 15H), 5.23 (brs, 2H),

5.06-4.90 (m, 1H), 4.51-4.23 (m, 4H), 3.19-3.15(m, 1H), 2.80-2.60 (m, 1H)

得られた化合物1のヒト心臓キマーゼに対する阻害活性を、ヒト心臓キマーゼのアミダーゼ活性に対する阻害活性で測定し、その有効性を以下のように評価した。

終濃度2.5 mMの合成基質スクシニル-アラニル-アラニル-プロリル-フェニルアラニン-p-ニトロアニリド存在下での、5 nMのキマーゼに対する規定濃度系列 (<×1、<×10、<×100倍当量) の化合物1による活性残存分率の変化で阻害活性を

定量した。阻害効力の解析は、二分子平衡反応線形化式を利用したEasson-Stedmanプロット(Proc. Roy. Soc. B., 121巻, 141頁, 1936年)の最小二乗回帰により行った。この解析で得られた見かけの阻害定数(K_{iapp})と、反応液基質終濃度および別途求めた K_m 値から算出される阻害定数(K_i)により阻害活性を評価した。酵素反応初速度の定量は、基質が加水分解されて生じるp-ニトロアニリンの生成量を、650nm波長光における吸光度を差し引いた、405nmにおける吸光度の増加で分光光学的に検出した。化合物1のキマーゼ阻害活性は、阻害剤非存在下の酵素活性に対する阻害剤存在下の活性残存分率として算出し、酵素に対して用いた基質濃度での初速度保証吸光度未満で測定値の取りこみを終え、解析を行った。

反応液組成は、組成がTris-HCl (100mM)-KCl(2M)である緩衝液(pH7.5)140 μ lに、20 μ lの10%ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解した化合物1、20 μ lのDMSOに溶解した基質、および20 μ lのキマーゼを加え、総量を200 μ lとした。

酵素の添加直後の吸光度から、正確に等時間間隔で吸光度の増加をプログレッシブカーブとして記録した。

以上のデータから、必要に応じて、反応終了時点の吸光度から添加直後の吸光度の差で、阻害剤非添加の対照に対する阻害剤添加検体の残存活性を定量し、解析を行うか、または一定時間きざみ幅(≥ 20 分)で対照および阻害剤添加検体の反応速度を算出し、10~30分毎に速度算出をシフトして、それぞれ全反応時間にわたって平均化したそれぞれの反応速度から、同様に残存活性分率を定量する方法で阻害活性を解析した。

化合物1のヒト心臓キマーゼ阻害活性試験の結果は、キマーゼ阻害活性(K_i)0.023 μ Mであった。

試験例 1

マウススクラッチモデルによる薬理試験

6週齢のBALB/cマウスを8匹1群とし、抗DNP-IgE(b4-IgE)10 μ g/マウスで感作し、24時間後に0.75%のDNFB(1-フルオロ-2, 4-ジニトロベンゼン)を耳介に塗布し、掻痒行動を惹起した。掻痒行動は、DNFB塗布1時間後から30分間ビデオ撮影し、後趾による耳介引っかき行動を観察し、引っかき行動の回数を計測し、定量化を行った。各薬剤は、DNFB投与1時間前に経口投与した。被験薬として化合物1および2-[5-アミノ-2-(3-メ

トキシフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-1-ピリミジニル]-N-[1-[[5-(メトキシカルボニル)ベンズオキサゾール-2-イル]カルボニル]-2-フェニルエチル]アセタミド(化合物2)を濃度を変えて投与し、更に、コントロールとして0.5%CMCを投与した。結果は、表1に示した。尚、本明細書中で使用するb4IgEは、内藤らの報告(K.Naito et al. J. Allergy Clin. Immunol.,1996;97,773-780)に準じて調整した。以下に簡単な説明を記載する。IGELb4 ハイブリドーマ (TIB141,ATCC) をペニシリン50 U/ml、ストレプトマイシン 50 μ g/ml、N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸 0.01 mol/L、10% FCS(fetal calf serum、Flow Laboratories,Irvin,Scotland)を加えた Dulbecco's 最小培地(日水製薬)で培養し、その培養上清をTNP (Trinitrophenyl) -BSA (bovin serum albumin) セファロースカラムを用い、0.05 mol/L Tris-HCl(pH 8.0)、1.0 mol/L NaCl、および0.1% NaN₃で洗浄した後に、0.2 mol/L glycine(pH 2.5)、および0.1% NaN₃で溶出した。

表1 化合物1および2のかゆみ抑制効果

薬剤名		引っかき行動(回数)
コントロール		214.6 \pm 11.4
化合物1	3mg/kg	194.6 \pm 9.0
	10mg/kg	163.8 \pm 15.7
	30mg/kg	149.1 \pm 8.6
化合物2	3mg/kg	233.3 \pm 22.9
	10mg/kg	190.9 \pm 7.8
	30mg/kg	174.3 \pm 14.3

表1に示すように、化合物1および化合物2を投与することにより、用量依存的にかゆみ抑制効果が発現された。これにより、本発明のかゆみ抑制剤が効果的にかゆみを抑制することが明らかになった。

更に、化合物1および化合物2のキマーゼ阻害剤のかゆみ抑制効果がIgEを受動感作した実験系にて認められたことより、IgEに依存するかゆみ抑制効果とIgE産生抑制効果は、全く異なった現象であり、両者は独立した現象であることが明らかとなった。

試験例 2

他の作用機序（抗ヒスタミン／セロトニン作用）を有するかゆみ抑制物質と化合物 1 との併用効果

6 週齢のBALB/cマウスを 8 匹 1 群とし、抗DNP-IgE(b4-IgE)10 μ g/マウスで感作し、24時間後に0.75%のDNFBを耳介に塗布し、掻痒行動を惹起した。掻痒行動は、DNFB塗布1時間後から30分間ビデオ撮影し、後趾による耳介引っかき行動を観察し、引っかき行動の回数を計測し、定量化を行った。各薬剤は、DNFB投与1時間前に経口投与した。被験薬として化合物 1 30mg/kgと既知のかゆみ抑制剤シプロヘプタジン10mg/kgを併せて投与し、引っかき行動の抑制効果、即ち、かゆみ抑制作用を調べた。また、コントロールとして0.5%CMCを、また比較のために化合物 1 30mg/kgおよびシプロヘプタジン10mg/kgをそれぞれ単独投与した。なお、化合物 1 は0.5%CMCに懸濁し、シプロヘプタジンは水溶液として用いた。結果は、表 2 に示した。

表 2 他の作用機序を有するかゆみ抑制物質と化合物 1 との併用効果

薬剤名	引っかき行動（回数）	抑制効果（%）
コントロール	182.0 \pm 19.4	—
化合物 1	141.3 \pm 11.5	22.4
シプロヘプタジン	115.7 \pm 17.0	36.4
化合物1+シプロヘプタジン	74.2 \pm 12.4	59.3

表 2 に示したとおり、化合物 1 は作用機序の異なるほかのかゆみ抑制効果を有する薬剤の効果を阻害しないことが分かり、従来のかゆみ抑制剤とも併用できることが明らかになった。

更に、上述の動物実験より、本発明の係るキマーゼ阻害作用を有する化合物には、作用上問題となるような毒性はないことが明らかになった。

試験例 3

DNFB誘発マウススクラッチモデルに対するかゆみ抑制剤（化合物 1、3）とステロイド剤との併用効果

8週齢のBALB/cマウス（雄、生産業者：SLC）を8匹1群とし、抗DNP-mAb(b4-IgE)10 μ g/1mL/bodyを静注し、24時間後に0.75%のDNFB 5 μ L（アセトン/オリーブ油（3：1）混液にて濃度0.75%となるように用時調製したもの）を右耳両面に塗布し、搔痒行動を惹起した。DNFB塗布1時間後、マウスをガラスピーカーへ1匹ずつ収容し、その後の行動を30分間ビデオ撮影した（直視観察は避け、閉鎖環境にて管理した）。ビデオ再生画より30分間内の搔痒行動を計数積算した。なお、搔痒行動は後趾による背部もしくは耳介後部の1秒間以上の引っかかり行為を1回とし、前趾によるグルーミングとは区別した。各薬剤は、表3および4で示すように、DNFB塗布1時間または2時間前に経口投与または腹腔内投与した。かゆみ抑制剤におけるキマーゼ阻害作用を有する化合物である化合物1および化合物3は、それぞれ30mg/kg BW、100mg/kg BWを1回投与量（10mL/kg BW）とし、DNFB塗布1時間前に経口投与した。但し、かゆみ抑制剤としては、0.5% ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC：メトロース）に化合物1、化合物3をそれぞれ懸濁したものを用いた。また、ステロイド剤であるプレドニゾロン（PSL、Sigma社製：Lot No. 27H0169）は、0.1～3mg/kg BWを1回投与量（10mL/kg BW）とし、DNFB塗布2時間前に腹腔内投与した。但し、PSLは生理食塩水（大塚製薬製）に溶解して試験に使用した。なお、キマーゼ阻害剤とステロイド剤とを併用する場合（併用群）には、ステロイド剤を投与後にキマーゼ阻害剤を投与した。尚、I g Eで感作されていないマウスを用いた場合（I g E（-）群）も比較として試験した。

表 3 : 試験例 3 における投与群 1

群名 (省略名)	DNFB 2 時間前に 腹腔内投与	DNFB 1 時間前に 経口投与
IgE (-) (a-1)	生理食塩水のみ	0.5% HPMC のみ
IgE (+) コントロール (b-1)	生理食塩水のみ	0.5% HPMC のみ
化合物 1 (c-1)	生理食塩水のみ	化合物 1 30 mg/kg
PSL-0.1 (d-1)	PSL 0.1 mg/kg	0.5% HPMC のみ
PSL-0.3 (e-1)	PSL 0.3 mg/kg	0.5% HPMC のみ
PSL-1 (f-1)	PSL 1 mg/kg	0.5% HPMC のみ
PSL-3 (g-1)	PSL 3 mg/kg	0.5% HPMC のみ
PSL-0.1/化合物 1 (h-1)	PSL 0.1 mg/kg	化合物 1 30 mg/kg
PSL-0.3/化合物 1 (i-1)	PSL 0.3 mg/kg	化合物 1 30 mg/kg
PSL-1/化合物 1 (j-1)	PSL 1 mg/kg	化合物 1 30 mg/kg
PSL-3/化合物 1 (k-1)	PSL 3 mg/kg	化合物 1 30 mg/kg

表 4 : 試験例 3 における投与群 2

群名 (省略名)	DNFB 2 時間前に 腹腔内投与	DNFB 1 時間前に 経口投与
IgE (-) (a-3)	生理食塩水のみ	0.5% HPMC のみ
IgE (+) コントロール (b-3)	生理食塩水のみ	0.5% HPMC のみ
化合物 3 (c-3)	生理食塩水のみ	化合物 3 100 mg/kg
PSL-0.1 (d-3)	PSL 0.1 mg/kg	0.5% HPMC のみ
PSL-0.3 (e-3)	PSL 0.3 mg/kg	0.5% HPMC のみ
PSL-1 (f-3)	PSL 1 mg/kg	0.5% HPMC のみ
PSL-3 (g-3)	PSL 3 mg/kg	0.5% HPMC のみ
PSL-0.1/化合物 3 (h-3)	PSL 0.1 mg/kg	化合物 3 100 mg/kg
PSL-0.3/化合物 3 (i-3)	PSL 0.3 mg/kg	化合物 3 100 mg/kg
PSL-1/化合物 3 (j-3)	PSL 1 mg/kg	化合物 3 100 mg/kg
PSL-3/化合物 3 (k-3)	PSL 3 mg/kg	化合物 3 100 mg/kg

検定方法：

表3および表4における各群の測定値は8例の平均値±SEで表した。

表3および表4における各群について、それぞれ次のように検定処理した。IgE(+) Control群に対するIgE(-)群の差をt検定にて、IgE(+) Control群に対するかゆみ抑制剤（化合物1および化合物3）投与群の差をt検定にて、IgE(+) Control群に対するPSL単独投与群の差をDunnett法にて、IgE(+) Control群に対する併用投与群の差をDunnett法にて、同一用量のPSL群におけるキマーゼ阻害剤併用の有無についてはt検定にて行った。各検定では危険率5%未満を有意差ありと判定した。

試験結果：

1) DNFB誘発マウススクラッチモデルに対する化合物1とステロイド剤との併用効果

図1には、各群における引っかき行動数の測定結果を示した。また、図2には併用投与群（h-1～k-1）およびPSL単独投与群（d-1～g-1）における引っかき行動数の抑制率を示した。化合物1単独投与群では30mg/kgの用量において、また、PSL単独投与群では1mg/kg以上の用量において、それぞれ有意な掻痒行動抑制効果が認められた。このPSL単独投与群における用量依存的な引っかき行動抑制効果は、化合物1（30mg/kg）の併用によって顕著に増強され、両薬剤にはほぼ完全な相加効果が認められた。

2) DNFB誘発マウススクラッチモデルに対する化合物3とステロイド剤との併用効果

図3には、各群における引っかき行動数の測定結果を示した。また、図4には併用投与群（h-3～k-3）およびPSL単独投与群（d-3～g-3）における引っかき行動数の抑制率を示した。化合物3単独投与群では100mg/kgの用量において、また、PSL単独投与群では1mg/kg以上の用量において、それぞれ有意な掻痒行動抑制効果が認められた。このPSL単独投与群における用量依存的な引っかき行動抑制効果は、化合物3（100mg/kg）の併用によって顕著に増強され、両薬剤にはほぼ完全な相加効果が認められた。

以上のことから、アトピー性皮膚炎の治療に際して、本発明のかゆみ抑制剤を使用することにより、ステロイド剤の投与量を減量することができることが分かった。

試験例4：

正常マウスの自発運動に対する、本発明のかゆみ抑制剤およびその他の薬剤（抗ヒスタミン薬、ステロイド剤、メジャーランキライザー）の影響（鎮静効果の有無）

本発明のかゆみ抑制剤に引っかき行動に影響すると考えられる鎮静作用が存在するかどうか各薬剤投与後の正常マウスの自発運動量を評価することでも検討した。

7週齢の正常マウス(BALB/c系、雄、生産業者 SLC)を5匹1群とし、以下の群構成で被験薬剤を投与した後、自発運動測定装置(島津製作所:ANIMEX IIIA)を用いて正確に30分間の自発運動量を計測した。なお、運動量測定は、当該装置のケージ内で予めマウスを5分間馴化させた後に無人環境下にて実施した。CPZ群は試験系の陽性対照として設定した。

各被験薬剤は、表5で示すように、自発運動量測定の直前、2時間または3時間前に経口投与(p.o.)、腹腔内投与(i.p.)、または静脈内投与(i.v.)した。被験薬剤としては、キマーゼ阻害剤として化合物1、抗ヒスタミン/セロトニン薬としてシプロヘプタジンヒドロクロリド(CYP:ナカライ製 Lot No. V8B3507)、ステロイド剤としてプレドニゾロン(PSL:シグマ製 Lot No. 27H0169)、メジャートランキライザーとしてChlorpromazine(CPZ:0.5% ウィンタミン注 25mg, 塩野義製 Lot No.5008)を使用した。但し、化合物1は0.5% CMC-Naに懸濁し、CYPは水溶液とし、PSLおよびCPZは生理食塩水(大塚製薬製)に溶解して投与した。かゆみ抑制剤としては、0.5% ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC:メトロース)に化合物1、化合物3をそれぞれ懸濁したものを用いた。

表5:試験例4における投与群

群名	投与薬剤	投与量及び方法	投与時間
コントロール	ヒビヒル(CMC-Na)	10 mL/kg, p.o.	測定2時間前
化合物1	化合物1	30 mg/kg, p.o.	測定2時間前
CYP	CYP	10 mg/kg, p.o.	測定2時間前
PSL	PSL	3 mg/kg, i.p.	測定3時間前
CPZ	CPZ	1 mg/kg, i.v.	測定直前

検定方法:

表5の各群の測定値は5例の自発運動量の平均値±SEで表した。

コントロール群と被験薬剤投与群との比較をTukey法により検定し、危険率5%未満を

有意差ありと判定した。

試験結果：

表 6 および図 5 は、各被験薬剤を投与後の正常マウスの自発運動量の測定結果を示した。

表 6：試験例 4 における正常マウスの自発運動量

試験群	自発運動量±SE	Tukey 検定 (コントロールに対する)
コントロール	1161.6±68.7	---
化合物 1	1079.2±91.4	有意差なし
CYP	155.8±38.9	p<0.01
PSL	1159.8±68.9	有意差なし
CPZ	13.8±4.3	p<0.01

CYP投与群においては、マウスの搔痒行動を有意に抑制する用量（10 mg/kg）を投与することにより自発運動量が有意に減少し、顕著な鎮静作用が認められた。

これに対し、化合物 1 と PSL は、マウスの搔痒行動を有意に抑制する用量であっても、マウスの自発運動には全く影響を与えなかった。

これにより、本発明のかゆみ抑制剤を投与することによって生じるマウスの引っかき行動の減少は、かゆみを麻痺させたためではなく、かゆみ自体を抑制したためであることが明らかになった。

以下に、本発明のかゆみ抑制剤の製剤例を示す。

製剤例 1 錠剤

(1) 化合物 1	10 mg
(2) 直打用微粒 No. 209 (富士化学社製)	46.6 mg
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	20%
トウモロコシデンプン	30%
乳糖	50%
(3) 結晶セルロース	24.0 mg

(4) カルボキシメチルセルロース・カルシウム 4.0 mg

(5) ステアリン酸マグネシウム 0.4 mg

(1)、(3) および (4) は、いずれも予め 100 メッシュの篩に通した。この (1)、(3) および (4) と (2) とをそれぞれ乾燥して、一定含水率にまで下げた後、上記の重量割合で混合機を用いて混合した。全質均等にした混合末に (5) を添加して短時間 (30 秒) 混合し、混合末を打錠 (杵: 6.3 mm ϕ 、6.0 mmR) して、1 錠 85 mg の錠剤とした。

この錠剤は、必要に応じて、通常用いられる胃溶性フィルムコーティング剤 (例えば、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート) や食用性着色剤でコーティングされたものであってもよい。

製剤例 2 カプセル剤

(1) 化合物 1 50 g

(2) 乳糖 935 g

(3) ステアリン酸マグネシウム 15 g

上記成分をそれぞれ秤量した後、均一に混合し、混合粉体をハードゼラチンカプセルに 200 mg ずつ充填した。

製剤例 3 注射剤

(1) 化合物 1 の塩酸塩 5 mg

(2) ショ糖 100 mg

(3) 生理食塩水 10 ml

上記混合液をメンブランフィルターで濾過後、再び除菌濾過を行い、その濾過液を無菌的にバイアルに分注し、窒素ガスを充填した後、密封して静脈内注射剤とした。

製剤例 4 軟膏剤

(1) 化合物 1 1 重量%

(2) マクロゴール 4000 49 重量%

(3) マクロゴール 400 50 重量%

上記化合物を用いて、常法に従って軟膏剤を調製した。

製剤例 5 クリーム剤

(1) 化合物	1.5重量%
(2) プレドニゾロン	0.5重量%
(3) モノステアリン酸グリセリン	6重量%
(4) 自己乳化型モノステアリン酸グリセリン	6.3重量%
(5) ポリオキシエチレンセチルエーテル (23EO)	2重量%
(6) 流動パラフィン	4重量%
(7) アジピン酸ジイソプロピル	5重量%
(8) セトステアリルアルコール	4重量%
(9) 1,3-テトラメチレングリコール	7重量%
(10) パラオキシ安息香酸メチル	0.1重量%
(11) パラオキシ安息香酸プロピル	0.1重量%
(12) 精製水	適量

上記化合物を用いて、常法に従ってクリーム剤を調製した。

発明の効果

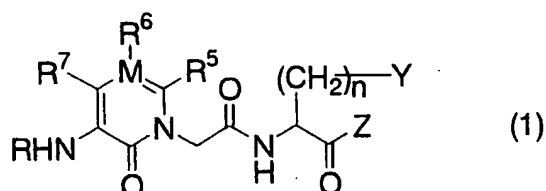
本発明のキマーゼ阻害作用を有する化合物を有効成分とするかゆみ抑制剤は、アトピー性皮膚炎によるかゆみ、その他の原因によるかゆみのいずれのかゆみに対しても抑制作用を有しており、また、アトピー性皮膚炎によるかゆみとしては、IgEに依存するものに対しても、キマーゼが関与するものを含むそのほかの内的因子または物理的・化学的刺激によるものに対しても、いずれにも有効である。このように、本発明のかゆみ抑制剤は優れたかゆみ抑制作用を発現するものであるので、アトピー性皮膚炎治療および予防にきわめて有用である。

また、本発明のかゆみ抑制剤は、ステロイド剤のかゆみ抑制効果を増強させることができる。このため、副作用が懸念されるステロイド剤の使用量を減らして、かゆみ（特にアトピー性皮膚炎）に対する治療および予防を行うことができる。

本出願は日本で出願された平成11年特許願第52143号を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含するものである。

請求の範囲

1. キマーゼ阻害作用を有する化合物を有効成分として含有することを特徴とするかゆみ抑制剤。
2. キマーゼ阻害作用を有する化合物が、下記一般式(1)；



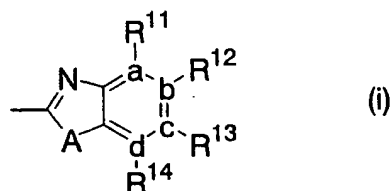
[式中、Rは水素原子、アルキル、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COR}^1$ 、 $-\text{COOR}^1$ 、 $-\text{CONHOR}^1$ 、 $-\text{CONHR}^1$ 、 $-\text{CONR}^1\text{R}^{1'}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{COSR}^1$ 、 $-\text{COCOR}^2$ 、 $-\text{COCOOR}^2$ 、 $-\text{CONHCOOR}^2$ 、 $-\text{COCONR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{CSXR}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{WR}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^{1'}$ または $-\text{SO}_2\text{E}$ (上記式中、 R^1 、 $\text{R}^{1'}$ は同一または異なっているもよく、それぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルまたはヘテロサイクルアルキルを示し、 R^2 、 R^3 、 R^4 は同一または異なっているもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキルまたはアリールアルキルを示し、あるいは $-\text{NR}^3\text{R}^4$ における R^3 と R^4 とは一緒になってヘテロサイクルを形成してもよく、Xは単結合、酸素原子、硫黄原子または $-\text{NH}-$ を示し、Wは単結合、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NHCOO}-$ または $-\text{NHCONH}-$ を示し、Eは水酸基またはアミノを示す。)を示し、

R^5 、 R^6 、 R^7 は同一または異なっているもよく、それぞれ独立して、水素原子またはアルキルを示すか、あるいは R^5 、 R^6 、 R^7 のうちいずれか1つはアリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロアリールアルケニルを示し、残りの2つは水素原子を示し、

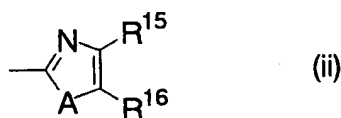
Mは炭素原子または窒素原子を示し(但し、Mが窒素原子である場合には R^6 は存在しない。)、

Yはシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールを示し、

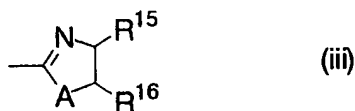
Zは $-\text{CF}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{CF}_2\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CF}_2\text{COOR}^9$ 、 $-\text{COOR}^9$ 、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ （上記式中、 R^8 は水素原子、ハロゲン、アルキル、パーフルオロアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロアリールアルケニルを示し、 R^9 、 R^{10} は、同一または異なっているとしてもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロサイクルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロアリールアルケニルを示し、あるいは $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ における R^9 と R^{10} とは一緒になってヘテロサイクルを形成してもよい。）、下記式（i）



で表される基、下記式（ii）



で表される基、または下記式(iii)



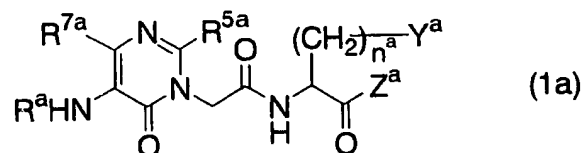
{式（i）～（iii）中、a、b、c、dは全て炭素原子を示すか、またはいずれかひとつが窒素原子で残りが炭素原子を示し、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} は同一または異なっているとしてもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、 $-\text{NR}^{17}\text{R}^{17'}$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{17}$ 、 $-\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{COOR}^{17}$ 、 $-\text{CONH}\text{SO}_2\text{R}^{17}$ または $-\text{CONR}^{17}\text{R}^{17'}$ を示し（但し、a、b、c、dのいずれかひとつが窒素原子を示す場合は、当該窒素原子を表すa、b、c、dに結合する R^{11} 、

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} は存在しない。) 、 R^{15} 、 R^{16} は、同一または異なっているとしてもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、 $-NR^{17}R^{17'}$ 、 $-NHSO_2R^{17}$ 、 $-OR^{17}$ 、 $-COOR^{17}$ 、 $-CONHSO_2R^{17}$ または $-CONR^{17}R^{17'}$ を示し、ここで上記式中、 R^{17} 、 $R^{17'}$ は、同一または異なっているとしてもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはトリフルオロメチルを示し、あるいは $-NR^{17}R^{17'}$ における R^{17} と $R^{17'}$ とは一緒になってヘテロサイクルを形成してもよく、Aは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{18}-$ （式中、 R^{18} は水素原子、アルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルを示す。）を示す。} で表される基を示し、
nは0または1を示す。

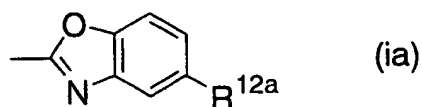
なお、上記基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロサイクルおよびヘテロサイクルアルキルは、それぞれ1個以上の置換基を有していてもよい。]

で表される化合物またはその薬理学上許容されうる塩である、請求の範囲1記載のかゆみ抑制剤。

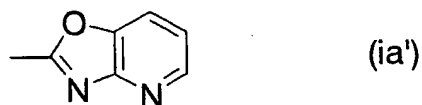
3. キマーゼ阻害作用を有する化合物が、下記一般式(1a)；



[式中、 R^a は水素原子またはベンジルオキシカルボニルを示し、 R^{5a} はフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、3-ニトロフェニル、3-アミノフェニル、3-ピリジルまたは4-ピリジルを示し、 R^{7a} は水素原子を示し、 Y^a は置換基を有していてもよいフェニルを示し、 Z^a は式(i a)



で表される基（式中、 R^{12a} は水素原子、ニトロ、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHEt}$ 、 $-\text{CONMe}_2$ 、 $-\text{CONEt}_2$ 、 $-\text{COOMe}$ または $-\text{COOEt}$ を示す。）、式（ia'）

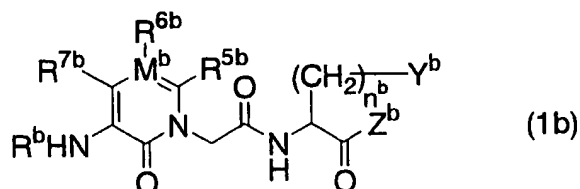


で表される基、または式（iii a）



で表される基を示し、 n^a は1を示す。]で表される化合物またはその薬理学上許容されうる塩である、請求の範囲1または2記載のかゆみ抑制剤。

4. キマーゼ阻害作用を有する化合物が、下記一般式（1b）；



[式中、 R^b は水素原子またはベンジルオキシカルボニルを示し、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} のうちいずれか1つは置換基を有していてもよいアリールを示し、残り2つは水素原子を示し、 M^b は炭素原子または窒素原子を示し（但し、 M^b が窒素原子である場合には R^{6b} は存在しない。）、 Y^b は置換基を有していてもよいアリールを示し、 Z^b は $-\text{CF}_2$ 、 R^{8b} または $-\text{CF}_2\text{CONR}^{9b}\text{R}^{10b}$ （式中、 R^{8b} 、 R^{9b} および R^{10b} は、請求の範囲2記載の R^8 、 R^9 および R^{10} と同義である。）を示し、 n^b は1を示す。]で表される化合物またはその薬理学上許容されうる塩である、請求の範囲1または2記載のかゆみ抑制剤。

5. かゆみ抑制剤が、アトピー性皮膚炎予防剤、またはアトピー性皮膚炎治療剤である

請求の範囲 1～4 のいずれかに記載のかゆみ抑制剤。

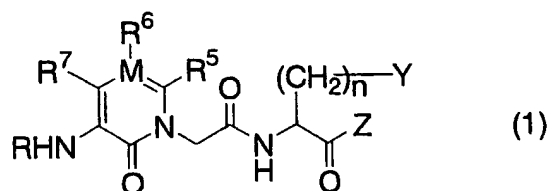
6. さらに、ステロイド剤を含有することを特徴とする、請求の範囲 1～5 のいずれかに記載のかゆみ抑制剤。

7. ステロイド剤が、副腎皮質ホルモンまたは副腎皮質ホルモンと同様作用を有する合成ステロイドである、請求の範囲 6 記載のかゆみ抑制剤。

8. ステロイド剤がプレドニゾロン、デキサメタゾンまたはベタメタゾンである、請求の範囲 6 または 7 記載のかゆみ抑制剤。

9. キマーゼ阻害作用を有する化合物を有効成分として含有し、ステロイド剤の有するかゆみ抑制効果を増強させることを特徴とするかゆみ抑制効果増強剤。

10. キマーゼ阻害作用を有する化合物が、下記一般式 (1) ;



[式中、Rは水素原子、アルキル、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COR}^1$ 、 $-\text{COOR}^1$ 、 $-\text{CONHOR}^1$ 、 $-\text{CONHR}^1$ 、 $-\text{CONR}^1\text{R}^{1'}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{COSR}^1$ 、 $-\text{COCOR}^2$ 、 $-\text{COCOOR}^2$ 、 $-\text{CONHCOOR}^2$ 、 $-\text{COCONR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{CSXR}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{WR}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^{1'}$ または $-\text{SO}_2\text{E}$ (上記式中、 R^1 、 $\text{R}^{1'}$ は同一または異なっているもよく、それぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロサイクルまたはヘテロサイクルアルキルを示し、 R^2 、 R^3 、 R^4 は同一または異なっているもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキルまたはアリールアルキルを示し、あるいは $-\text{NR}^3\text{R}^4$ における R^3 と R^4 とは一緒になってヘテロサイクルを形成してもよく、Xは単結合、酸素原子、硫黄原子または $-\text{NH}-$ を示し、Wは単結合、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NHCOO}-$ または $-\text{NHCONH}-$ を示し、Eは水酸基またはアミノを示す。) を示し、

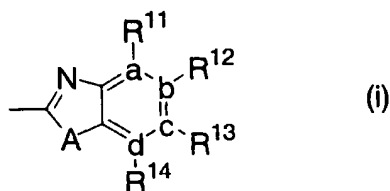
R^5 、 R^6 、 R^7 は同一または異なっているもよく、それぞれ独立して、水素原子または

アルキルを示すか、あるいは R^5 、 R^6 、 R^7 のうちいずれか1つはアリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロアリールアルケニルを示し、残りの2つは水素原子を示し、

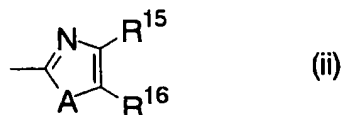
Mは炭素原子または窒素原子を示し（但し、Mが窒素原子である場合には R^6 は存在しない。）、

Yはシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールを示し、

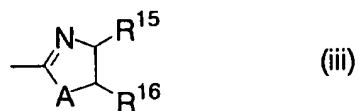
Zは $-CF_2R^8$ 、 $-CF_2CONR^9R^{10}$ 、 $-CF_2COOR^9$ 、 $-COOR^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ （上記式中、 R^8 は水素原子、ハロゲン、アルキル、パーフルオロアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロアリールアルケニルを示し、 R^9 、 R^{10} は、同一または異なってもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロサイクルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロアリールアルケニルを示し、あるいは $-NR^9R^{10}$ における R^9 と R^{10} とは一緒になってヘテロサイクルを形成してもよい。）、下記式(i)



で表される基、下記式(ii)



で表される基、または下記式(iii)



{式(i)～(iii)中、a、b、c、dは全て炭素原子を示すか、またはいずれか

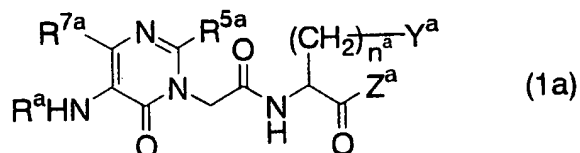
ひとつが窒素原子で残りが炭素原子を示し、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} は同一または異なっているとしてもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、 $-NR^{17}R^{17'}$ 、 $-NHSO_2R^{17}$ 、 $-OR^{17}$ 、 $-COOR^{17}$ 、 $-CONHSO_2R^{17}$ または $-CONR^{17}R^{17'}$ を示し（但し、a、b、c、dのいずれかひとつが窒素原子を示す場合には、当該窒素原子を表すa、b、c、dに結合する R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} は存在しない。）、 R^{15} 、 R^{16} は、同一または異なっているとしてもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、 $-NR^{17}R^{17'}$ 、 $-NHSO_2R^{17}$ 、 $-OR^{17}$ 、 $-COOR^{17}$ 、 $-CONHSO_2R^{17}$ または $-CONR^{17}R^{17'}$ を示し、ここで上記式中、 R^{17} 、 $R^{17'}$ は、同一または異なっているとしてもよく、それぞれ独立して、水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはトリフルオロメチルを示し、あるいは $-NR^{17}R^{17'}$ における R^{17} と $R^{17'}$ とは一緒になってヘテロサイクルを形成してもよく、Aは酸素原子、硫黄原子または $-NR^{18}-$ （式中、 R^{18} は水素原子、アルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルを示す。）を示す。）で表される基を示し、

nは0または1を示す。

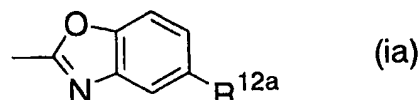
なお、上記基のうち、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロサイクルおよびヘテロサイクルアルキルは、それぞれ1個以上の置換基を有していてもよい。]

で表される化合物またはその薬理学上許容されうる塩である、請求の範囲9記載のかゆみ抑制効果増強剤。

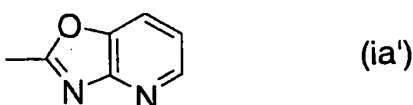
11. キマーゼ阻害作用を有する化合物が、下記一般式(1a)；



[式中、 R^a は水素原子またはベンジルオキシカルボニルを示し、 R^{5a} はフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、3-ニトロフェニル、3-アミノフェニル、3-ピリジルまたは4-ピリジルを示し、 R^{7a} は水素原子を示し、 Y^a は置換基を有していてもよいフェニルを示し、 Z^a は式 (i a)



で表される基 (式中、 R^{12a} は水素原子、ニトロ、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}^t$ 、 $-\text{CONMe}_2$ 、 $-\text{CONEt}_2$ 、 $-\text{COOMe}$ または $-\text{COOE}^t$ を示す。)、式 (i a')

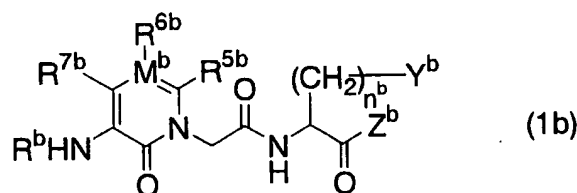


で表される基、または式 (iii a)



で表される基を示し、 n^a は1を示す。]で表される化合物またはその薬理学上許容される塩である、請求の範囲9または10記載のかゆみ抑制効果増強剤。

12. キマーゼ阻害作用を有する化合物が、下記一般式 (1 b) ;



[式中、 R^b は水素原子またはベンジルオキシカルボニルを示し、 R^{5b} 、 R^{6b} 、 R^{7b} のうちいずれか1つは置換基を有していてもよいアリールを示し、残り2つは水素原子を示し、 M^b は炭素原子または窒素原子を示し (但し、 M^b が窒素原子である場合には R^{6b} は存在しない。)、 Y^b は置換基を有していてもよいアリールを示し、 Z^b は $-\text{CF}_2$ 、 R^{8b} または $-\text{CF}_2\text{CONR}^{9b}R^{10b}$ (式中、 R^{8b} 、 R^{9b} および R^{10b} は、請求の範囲

10記載の R^8 、 R^9 および R^{10} と同義である。)を示し、 n^b は1を示す。]で表される化合物またはその薬理学上許容されうる塩である、請求の範囲9または10記載のかゆみ抑制効果増強剤。

13. アトピー性皮膚炎予防剤、またはアトピー性皮膚炎治療剤である請求の範囲9～12のいずれかに記載のかゆみ抑制効果増強剤。

14. ステロイド剤が、副腎皮質ホルモンまたは副腎皮質ホルモンと同様作用を有する合成ステロイドである、請求の範囲9～13のいずれかに記載のかゆみ抑制効果増強剤。

15. ステロイド剤がプレドニゾン、デキサメタゾンまたはベタメタゾンである、請求の範囲9～14のいずれかに記載のかゆみ抑制効果増強剤。

図 1

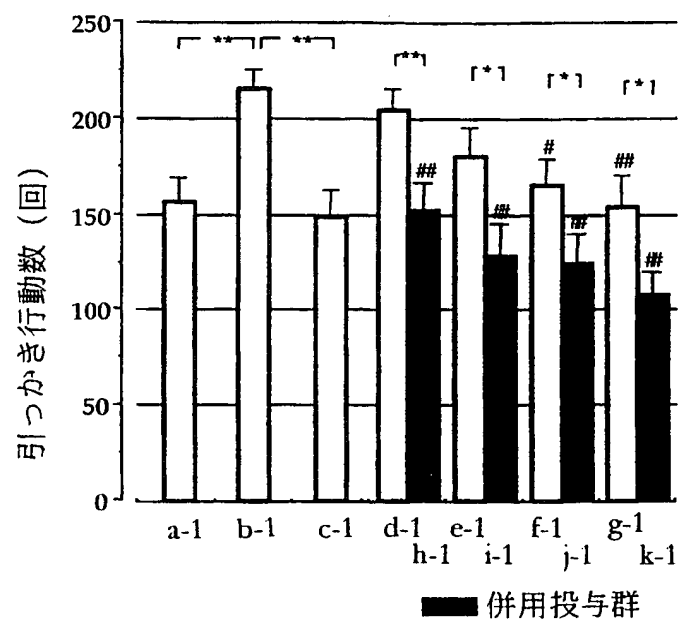


図 2

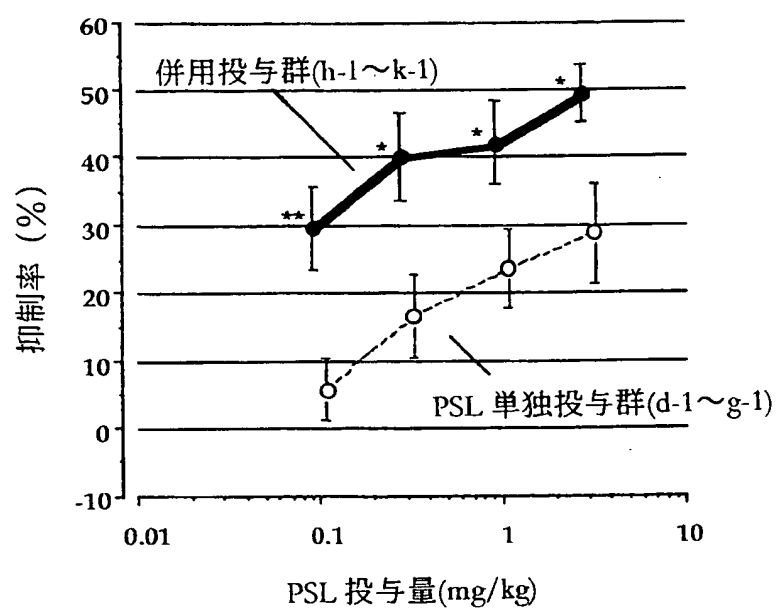


図 3

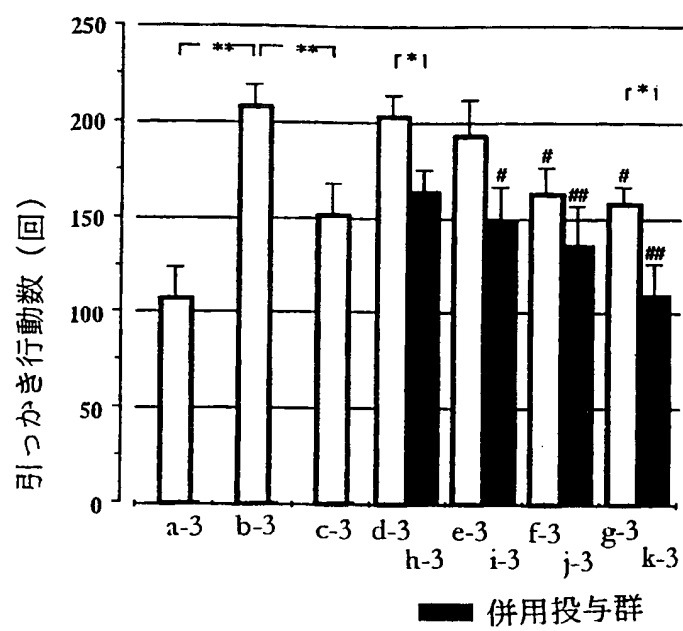


図 4

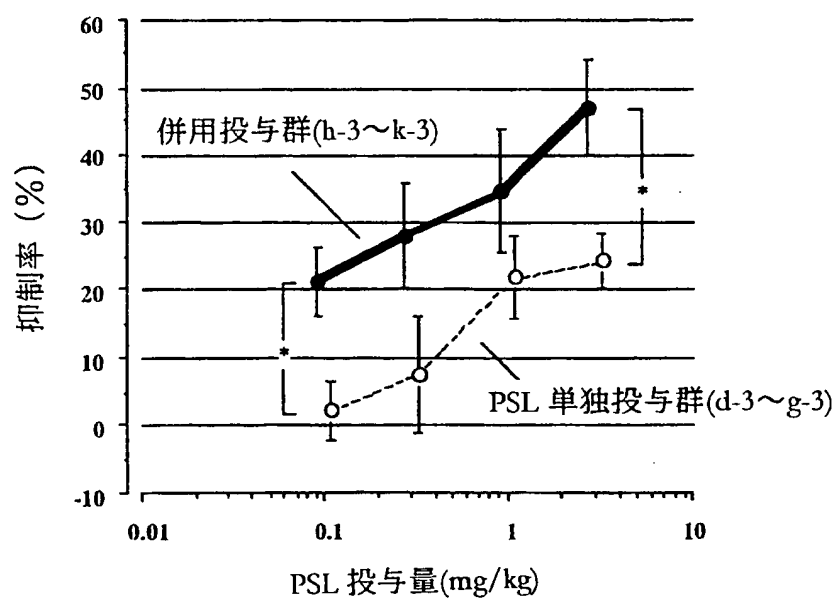
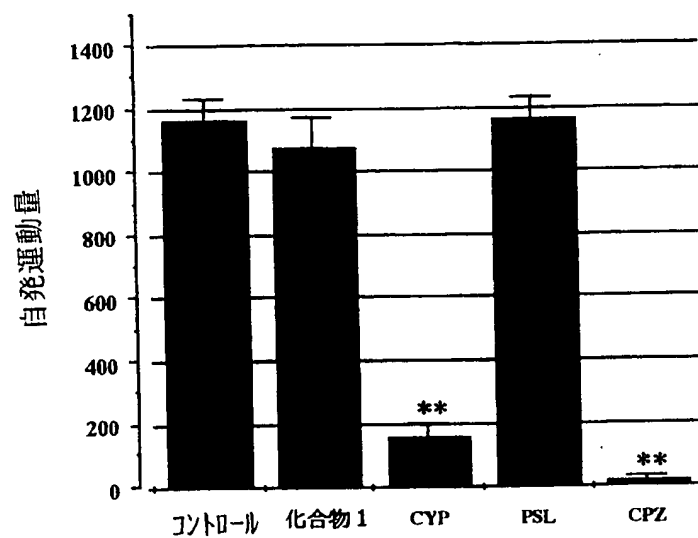


図 5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01135

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/513, A61P17/04//C07D413/12, 239/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/513, A61P17/04//C07D413/12, 239/42

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLIN (STN), EMBASE (STN),
BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO, 98/18794, A1 (Green Cross Corporation), 07 May, 1998 (07.05.98), Abstract, Claims & EP, 940400, A1	1-15
Y	WO, 9809949, A1 (NIPPON KAYAKU CO., LTD.), 12 March, 1998 (12.03.98), Abstract, Experimentation example 2 & EP, 936216, A1	1-15
Y	JP, 10-101666, A (Shionogi & Co., Ltd.), 21 April, 1998 (21.04.98) (Family: none)	1-15
Y	HE, S. et al, The regulation of mast cell histamine release by human mast cell chymase and chymase inhibitors., Journal of Allergy and Clinical Immunology, 1997, Vol. 99, No. 1, PART 2, p. S88, Entire document	1-15
Y	DIETZE, Susanne C. et al, Inhibition of histamine release from human mast cells ex vivo by natural and synthetic chymase inhibitors., Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1990, Vol.371(Suppl.), pp.75-9, Entire document	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing
date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means
"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21 April, 2000 (21.04.00)

Date of mailing of the international search report
02.05.00

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01135

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KATO, Yasuhisa et al, Peptide boronic acids, substrate analogs, inhibit chymase, and histamine release from rat mast cells., J. Biochem., 1988, Vol.103, No.5, pp.820-2, Entire document	1-15
Y	KATUNUMA N. et al, Biological functions of serine proteases in mast cells in allergic inflammation., Journal of Cellular Biochemistry, 1988, Vol.38, No.4, pp.291-301, Abstract; page 296, line 17 to page 298, line 28	1-15
Y	KIDO, Hiroshi et al, Antibodies and inhibitor of chymase are incorporated into mast cell granules and inhibit histamine release., Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1988, Vol.369(Suppl.), pp.95-100, Entire document	1-15
Y	KIDO, Hiroshi et al, Antibody and inhibitor of chymase inhibit histamine release in immunoglobulin E-activated mast cells., Biochem. Int. 1985, Vol.10, No.6, pp.863-71, Entire document	1-15
Y	KIDO, Hiroshi et al, Chymotrypsin- and trypsin-type serine proteases in rat mast cells: properties and functions., Arch.Biochem. Biophys. 1985, Vol.239, No.2, pp.436-43, Abstract; page 442, left column, line 10 to page 443, left column, line 21	1-15
Y	EP, 727218, A2 (SUNTORY LIMITED), 21 August, 1996 (21.08.96), Abstract; Example 7 & US, 5843911, A & JP, 9-124498, A	1-15
Y	MIADONNA, A. et al, In vivo and ex vivo inhibitory effects of loratadine on histamine release in patients with allergic rhinitis., Allergy, 1998, Vol.53, No.12, pp.1183-1188, Abstract, page 1185, right column, lines 2-16	1-15
Y	JP, 6-639751, A (Sekisui Chemical Co., Ltd.) 30. August. 1994 (30. 08. 94) , Claims; Par.No. [0018] , (Family: none)	6-15
Y	JP, 4-247027, A (KIYUUKIYUU YAKUHIN KOGYO K.K.) 03. September. 1992 (03. 09. 92) , Abstract; Par.Nos. [0007] , [0022] ~ [0039] (Family: none)	6-15

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, 31/513, A61P17/04//C07D413/12, 239/42

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, 31/513, A61P17/04//C07D413/12, 239/42

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLIN (STN), EMBASE (STN),
BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 98/18794, A1 (株式会社 ミドリ十字) 07. 5月. 1998 (07. 05. 98) Abstract、請求の範囲 &EP, 940400, A1	1-15
Y	WO, 9809949, A1 (日本化薬株式会社) 12. 3月. 1998 (12. 03. 98) Abstract、試験例2 &EP, 936216, A1	1-15

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 04. 00

国際調査報告の発送日

02.05.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

神谷下 浩一



4C

9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 10-101666, A (塩野義製薬株式会社) 21. 4月. 1998 (21. 04. 98) ファミリーなし	1-15
Y	HE, S. et al, The regulation of mast cell histamine release by human mast cell chymase and chymase inhibitors., Journal of Allergy and Clinical Immunology, 1997, Vol. 99, No. 1 PART 2, p. S88, 文献全体	1-15
Y	DIETZE, Susanne C. et al, Inhibition of histamine release from human mast cells ex vivo by natural and synthetic chymase inhibitors., Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1990, Vol. 371 (Suppl.), pp. 75-9, 文献全体	1-15
Y	KATO, Yasuhisa et al, Peptide boronic acids, substrate analogs, inhibit chymase, and histamine release from rat mast cells., J. Biochem., 1988, Vol. 103, No. 5, pp. 820-2, 文献全体	1-15
Y	KATUNUMA N. et al, Biological functions of serine proteases in mast cells in allergic inflammation., Journal of Cellular Biochemistry, 1988, Vol. 38, No. 4, pp. 291-301, Abstract, 第296ページ 第17行-第298ページ 第28行	1-15
Y	KIDO, Hiroshi et al, Antibodies and inhibitor of chymase are incorporated into mast cell granules and inhibit histamine release., Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1988, Vol. 369 (Suppl.), pp. 95-100, 文献全体	1-15
Y	KIDO, Hiroshi et al, Antibody and inhibitor of chymase inhibit histamine release in immunoglobulin E-activated mast cells., Biochem. Int. 1985, Vol. 10, No. 6, pp. 863-71, 文献全 体	1-15
Y	KIDO, Hiroshi et al, Chymotrypsin- and trypsin-type serine proteases in rat mast cells: properties and functions., Arch. Biochem. Biophys. 1985, Vol. 239, No. 2, pp. 436-43, Abstract, 第442ページ 左欄第10行-第443ページ 左欄第21行	1-15
Y	EP, 727218, A2 (SUNTORY LIMITED) 21. 8月. 1996 (21. 08. 96) Abstract, Example 7 &US, 5843911, A&JP, 9-124498, A	1-15

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	MIADONNA, A. et al, In vivo and ex vivo inhibitory effects of loratadine on histamine release in patients with allergic rhinitis., Allergy, 1998, Vol. 53, No. 12, pp. 1183-1188, Abstract, 第1185ページ右欄第2-16行	1-15
Y	JP, 6-239751, A (積水化学工業株式会社) 30. 8月. 1994 (30. 08. 94) 【特許請求の範囲】、 【0018】 ファミリーなし	6-15
Y	JP, 4-247027, A (救急薬品工業株式会社) 03. 9月. 1992 (03. 09. 92) 【要約】、【0007】、 【0022】～【0039】 ファミリーなし	6-15